

BEST AVAILABLE COPY

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

PCT

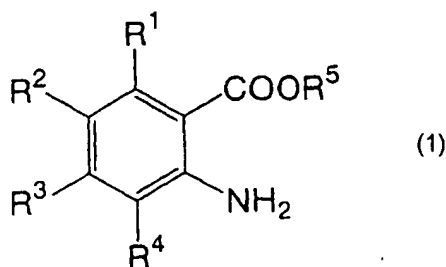
(10) 国際公開番号
WO 03/064399 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 239/88, 755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
C07C 201/08, 205/60, 227/04, 229/56
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00805
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 28 日 (28.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2002-17957 2002 年 1 月 28 日 (28.01.2002) JP
 特願2002-40929 2002 年 2 月 19 日 (19.02.2002) JP
 特願2002-82607 2002 年 3 月 25 日 (25.03.2002) JP
 特願2002-168443 2002 年 6 月 10 日 (10.06.2002) JP
 特願2002-178661 2002 年 6 月 19 日 (19.06.2002) JP
 特願2002-246657 2002 年 8 月 27 日 (27.08.2002) JP
 特願 2002-326752
 2002 年 11 月 11 日 (11.11.2002) JP
 特願2002-349456 2002 年 12 月 1 日 (01.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野 繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP]; 〒 755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 弘津 健二 (HIROTSU, Kenji) [JP/JP]; 〒 755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka) [JP/JP]; 〒 755-0067 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 原田 崇司 (HARADA, Takashi) [JP/JP]; 〒 755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 小田 広行 (ODA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒 755-0067 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 高橋 毅 (TAKAHASHI, Takeshi) [JP/JP]; 〒 755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 鈴木 忍 (SUZUKI, Shinobu) [JP/JP]; 〒 755-8633 山口県 宇部市 大字小串

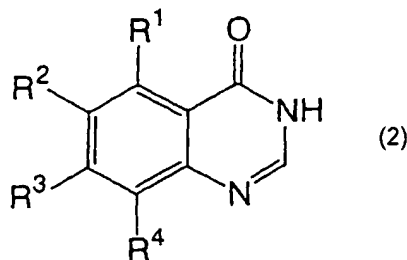
[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING QUINAZOLIN-4-ONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: キナゾリン-4-オン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for producing a quinazolin-4-one derivative represented by the following formula (2): (2) (wherein R¹, R², R³, and R⁴ each represents a group not participating in the reaction and R¹, R², R³, and R⁴ may be bonded to each other to form a ring) which comprises reacting an anthranilic acid derivative represented by the following formula (1): (1) (wherein R⁵ represents hydrogen or a hydrocarbon group) with a formic acid derivative in the presence of an ammonium carboxylate.



[続葉有]

WO 03/064399 A1

WO 03/064399 A1



1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内
Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 柳川 泰男 (YANAGAWA, Yasuo); 〒160-0004
東京都新宿区四谷2-14 ミツヤ四谷ビル8階 Tokyo
(JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

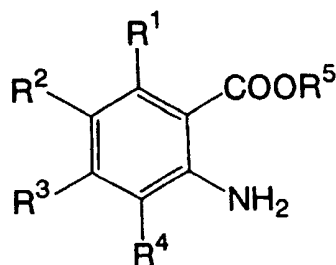
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

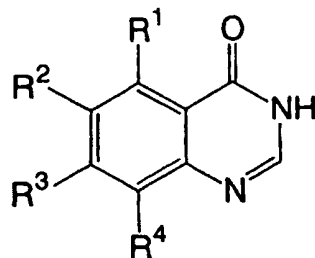
(57) 要約:

下記式:



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、下記反応に関与しない基を示す。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は互いに結合して環を形成していても良い。 R^5 は水素原子または炭化水素基を示す。]

で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とをカルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させて下記式:



で示されるキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

明 細 書

キナゾリン-4-オン誘導体の製造方法

[技術分野]

本発明は、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。キナゾリン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体または原料として有用な化合物である。

本発明はまた、キナゾリン-4-オン誘導体から、6-アルコキシ-7-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体または7-アルコキシ-6-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法に関する。6-アルコキシ-7-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体及び7-アルコキシ-6-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体は、医薬や農薬等の合成中間体または原料として有用な化合物である。

本発明はまた、新規なキナゾリン-4-オン誘導体及びそのキナゾリン-4-オン誘導体の原料として有用なアントラニル酸誘導体を製造する方法にも関する。

本発明はまた、上記のアントラニル酸誘導体をニトロ安息香酸誘導体から製造する方法にも関する。

本発明はまた、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体から製造する方法に関する。

[背景技術]

従来、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法としては、下記の方法が知られている。

欧州公開特許出願第1029853号公報には、5-ヨードアントラニル酸と酢酸ホルムアミジンとをエタノール中で20時間反応させて、6-ヨードキナゾ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

リン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかし、この方法には、反応時間が長い上に、高価な酢酸ホルムアミジンを過剰に使用しなければならないという問題がある。

Chem. Pharm. Bull., 46, 1926 (1998) には、アントラニル酸とホルムアミドとを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用しなければならないという問題がある。

J. Org. Chem., 18, 138 (1953) には、ギ酸アンモニウムの存在下にてアントラニル酸メチルとホルムアミドを反応させて、キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法には、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用して高温で反応させなければならないという問題がある上に、目的物の収率が低いという問題がある。

以上のいずれの方法も種々の問題を含んでおり、キナゾリン-4-オン誘導体の工業的な製造方法としては有利ではなかった。

WO 01/21594 には、6-アルコキシ-7-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体または7-アルコキシ-6-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体を製造する方法としては、例えば、3-メトキシ-4-(3-モルホリノプロポキシ)-6-アミノ安息香酸エチルにホルムアミドを反応させて、収率68%で6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法が開示されている。しかし、この方法は、収率が低い上に、催奇性のあるホルムアミドを過剰に使用して高温で反応させなければならない等の問題があり、工業的な製法としては有利とは云えない。

特表2001-519788号公報には、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体から5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体を製造する方法としては、例えば、4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルに、水とメタノールの混合溶媒中で、大過剰の鉄およびアンモニウムクロライドを作用させて、収率90%で2-アミノ-4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ安息香酸メチル(4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシアントラニル酸メチル)を製造

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

する方法が開示されている。

J. Med. Chem. , 44, 3965 (2001) には、4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体から4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体を製造する方法としては、例えば、5-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルに、水とメタノールの混合溶媒中で、大過剰の鉄及びアンモニウムクロライドを作用させて、収率93%で2-アミノ-5-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(5-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシアントラニル酸メチル)を製造する方法が開示されている。

しかしながら、上記の方法はいずれも、大過剰の鉄を使用しなければならないために、後処理が繁雑となり、工業的な製法としては有利とは云えない。

WO 02/36587号公報には、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体から5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を製造する方法として、N-ブチルアンモニウムブロマイドの存在下、炭酸カリウム水溶液中で、バニリン酸エチル(4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル)と3-ブロモ-1-クロロプロパンとを反応させて4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸エチルとなし、次いで、ジクロロメタンと酢酸の混合溶媒中で、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸エチルに70%硝酸を反応させて、合計収率82%(バニリン酸エチル基準)で4-クロロプロポキシ-3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸エチルを得る方法が開示されている。

前記のJ. Med. Chem. , 44, 3965 (2001) には、4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体から4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を製造する方法として、トリカブチルメチルアンモニウムクロライドの存在下、炭酸カリウム水溶液中で、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルと3-クロロプロピル-p-トルエンシルホネートとを反応させて3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルとなし、次いで、ジクロロメタンと酢酸の混合溶媒中で、3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルに70%硝酸を反応させて、収率61%

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

(3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル基準)で5-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルを得る方法が開示されている。

しかしながら、上記の方法では、反応系が複雑な二相系であるために反応操作が繁雑となる上に、反応溶媒として工業的に不適当なジクロロメタンを用いなければならず、また反応時間が長時間であるにも係らず目的物の収率が低いなどの理由から、工業的な製法としては有利とはいえない。

[発明の開示]

本発明は、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体からキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造することのできる、工業的に好適なキナゾリン-4-オン誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

本発明はまた、温和な条件下、簡便な方法によって、6-アルコキシ-7-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体および7-アルコキシ-6-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で得ることのできる、工業的に好適な製法を提供することもその目的とする。

本発明はまた、新規なキナゾリン-4-オン誘導体及びそのキナゾリン-4-オン誘導体を新規なアントラニル酸誘導体から工業的に有利に製造することのできる方法を提供することもその目的とする。

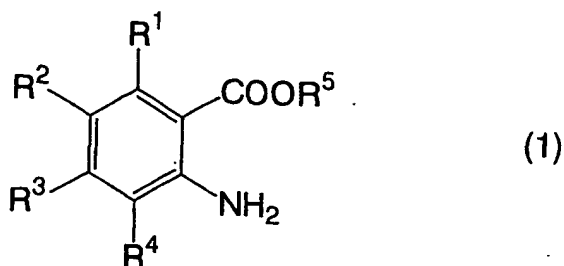
本発明はまた、上記の新規なアントラニル酸誘導体をニトロ安息香酸誘導体から工業的に有利に製造することのできる方法を提供することもその目的とする。

本発明はさらに、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体から工業的に有利に製造することのできる方法を提供することもその目的とする。

本発明は、式(1)：

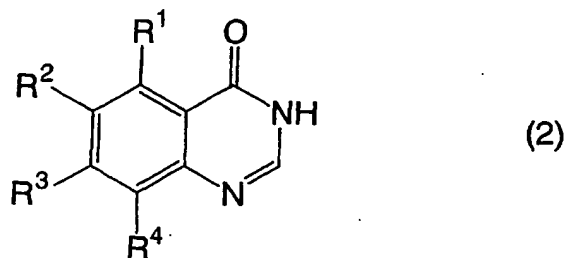
WO 03/064399

PCT/JP03/00805



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同一または異なっても良く、下記反応に関与しない基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。 R^5 は、水素原子または炭化水素基を示す。]

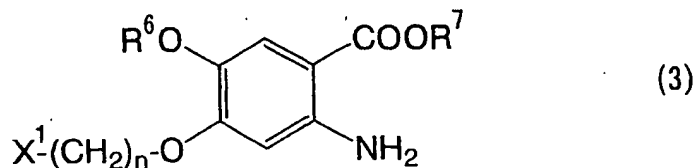
で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とをカルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることを特徴とする、式(2)：



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。]

で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製造方法にある。

本発明はまた、式(3)：



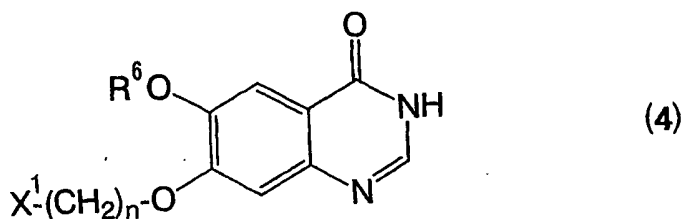
[式中、 R^6 はアルキル基、 R^7 は水素原子または炭化水素基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。 n は2～4の整数を示す。]

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを、カルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることを特徴とす

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

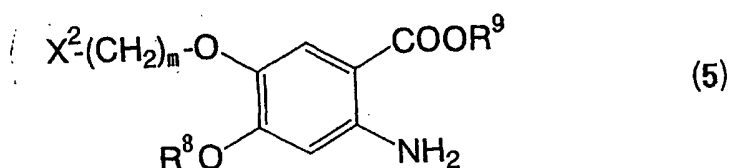
る、式(4)：



[式中、 R^6 、 X^1 及び n は、上記と同義である。]

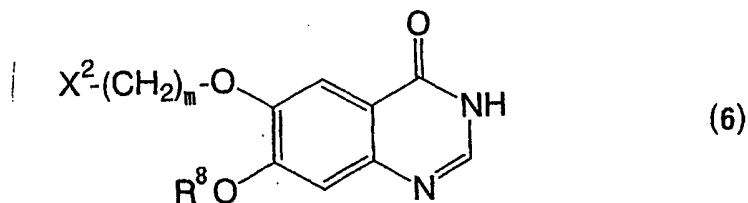
で示される6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンの製法にもある。

本発明はまた、式(5)：



[式中、 R^8 はアルキル基、 R^9 は水素原子または炭化水素基を示し、 X^2 はハロゲン原子を示す。 m は2～4の整数を示す。]

で示される4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコシアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを、カルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることを特徴とする、式(6)：



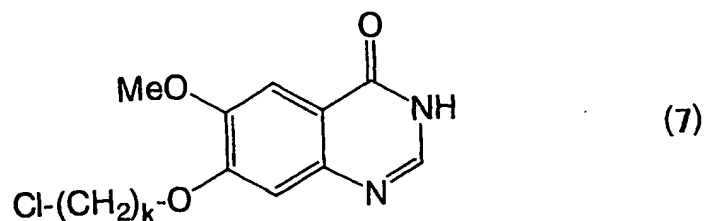
[式中、 R^8 、 X^2 及び m は、上記と同義である。]

で示される7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンの製法にもある。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

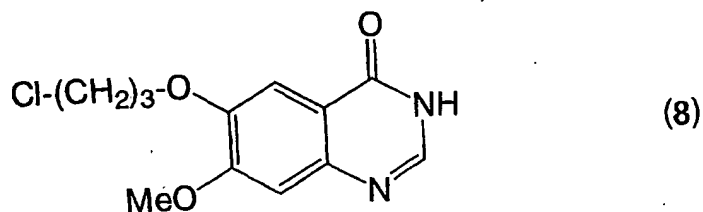
本発明はまた、上記の式 (3) に包含される新規化合物である式 (7) :



[式中、Meはメチル基を示し、kは2～4の整数を示す。]

で示される6-メトキシ-7-(3-クロロアルコキシ)キナゾリン-4-オンにもある。

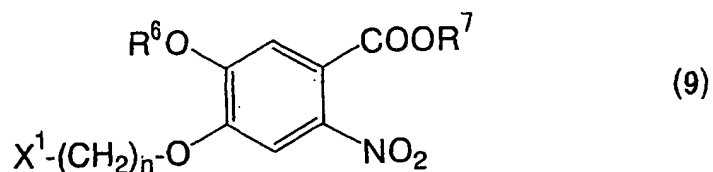
本発明はまた、上記の式 (6) に包含される新規化合物である式 (8) :



[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される7-メトキシ-6-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オンにもある。

さらに、本発明は、式 (9) :



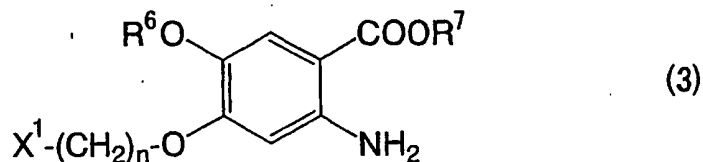
[式中、R⁶はアルキル基、R⁷は水素原子または炭化水素基を示し、X¹はハロゲン原子を示す。nは2～4の整数を示す。]

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

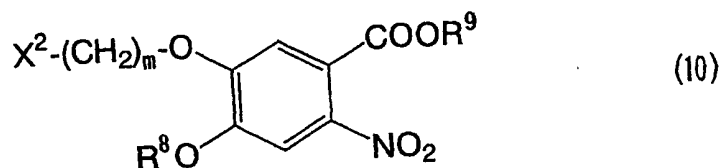
体を還元することを特徴とする、式 (3) :



[式中、R⁶、R⁷、X¹及びnは、上記と同義である。]

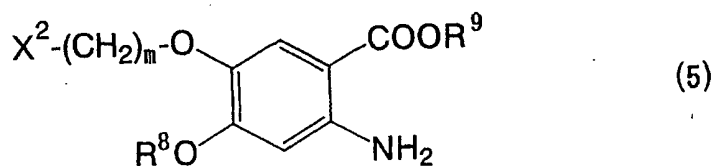
で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体の製法にもある。

さらにまた、本発明は、式 (10) :



[式中、R⁸はアルキル基、R⁹は水素原子または炭化水素基を示し、X²はハロゲン原子を示す。mは2~4の整数を示す。]

で示される4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を還元することを特徴とする、式 (5) :



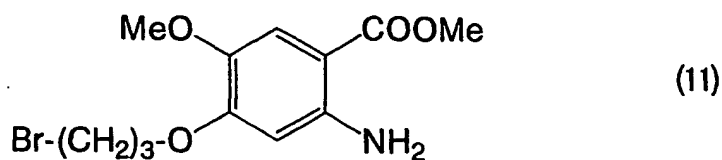
[式中、R⁸、R⁹、X²及びmは、前記と同義である。]

で示される4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体の製法にもある。

本発明はまた、上記式 (3) に包含される新規化合物である式 (11) :

WO 03/064399

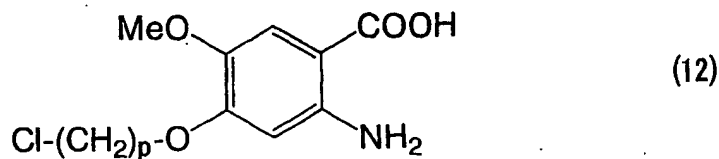
PCT/JP03/00805



[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)アントラニル酸メチルにもある。

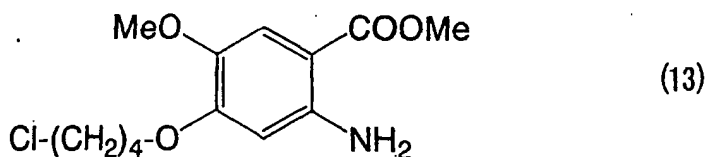
本発明はまた、上記(3)に包含される新規化合物である式(12)：



[式中、Meはメチル基を示し、pは、2または3である。]

で示される5-メトキシ-4-クロロアルコキシアントラニル酸にもある。

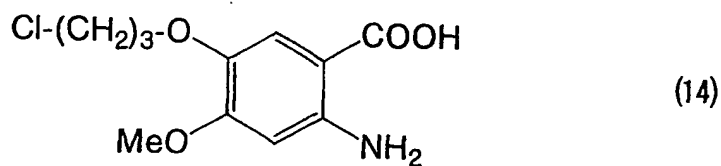
本発明はまた、上記(3)に包含される新規化合物である式(13)：



[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ)アントラニル酸メチルにもある。

本発明はまた、上記(5)に包含される新規化合物である式(14)：



WO 03/064399

PCT/JP03/00805

[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸にもある。

本発明はまた、式(15)：



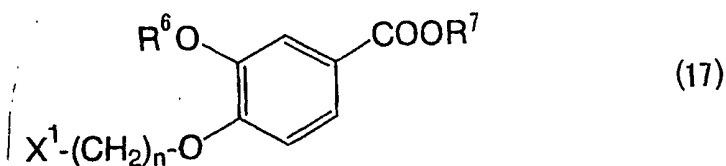
[式中、R⁶はアルキル基を、そしてR⁷は水素原子または炭化水素基を示す。]

で示される3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体と、式(16)：



[式中、X³及びX⁴はハロゲン原子を示し、nは2～4の整数を示す。]

で示されるジハロゲノアルカン、塩基の存在下、有機溶媒中で反応させて、式(17)：



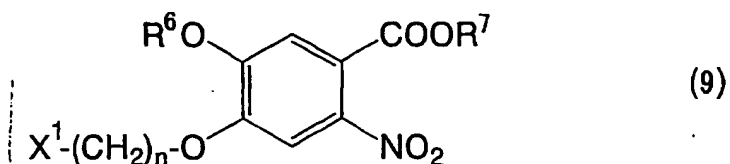
[式中、R⁶、R⁷及びnは、前記と同義であり、X¹は、X³またはX⁴のいずれか一方に対応するハロゲン原子である。]

で示される3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体とする第一工程、そして

上記3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体に、アルカリ金属亜硝酸塩の存在下、硝酸を反応させてニトロ化させる第二工程、を含んでなることを特徴とする、式(9)：

WO 03/064399

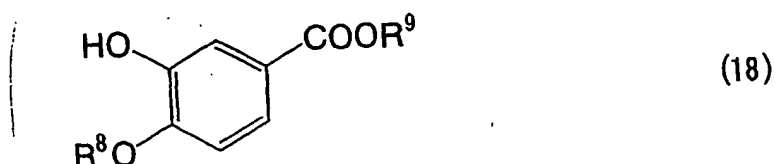
PCT/JP03/00805



[式中、 R^6 、 R^7 、 X^1 、及び n は、前記と同義である。]

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体の製法にもある。

本発明はまた、式(18)：



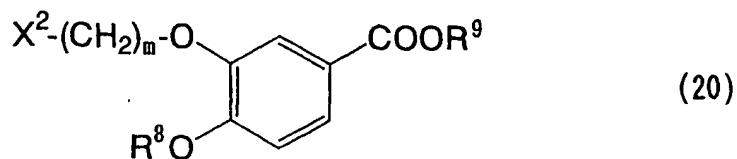
[式中、 R^8 はアルキル基を示し、 R^9 は水素原子または炭化水素基を示す。]

で示される4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体と、式(19)：



[式中、 X^5 及び X^6 はハロゲン原子を示し、 m は2～4の整数を示す。]

で示されるジハロゲノアルカン、塩基の存在下、有機溶媒中で反応させて、式(20)：



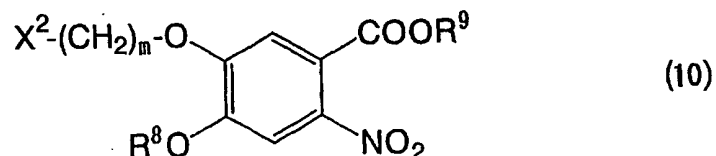
[式中、 R^8 、 R^9 及び m は、前記と同義であり、 X^2 は、 X^5 または X^6 のいずれか一方に対応するハロゲン原子である。]で示される4-アルコキシ-3-ハロ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ゲノアルコキシ安息香酸誘導体とする第一工程、そして

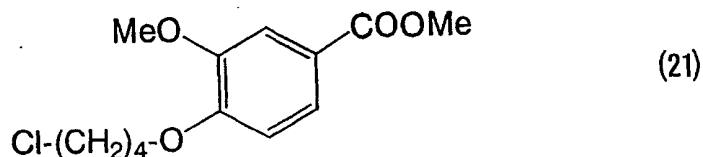
上記 4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体に、アルカリ金属亜硝酸塩の存在下にて硝酸を反応させてニトロ化させる第二工程、
を含んでなることを特徴とする、式 (10) :



[式中、 R^8 、 R^9 、 X^2 及び m は、前記と同義である。]

で示される 4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体の製法にもある。

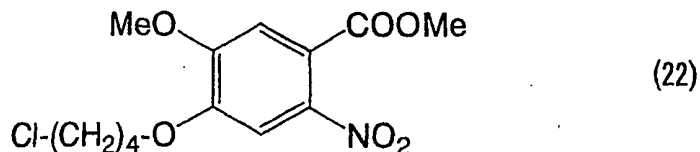
本発明はさらに、上記の式 (17) に包含される新規物質である式 (21) :



[式中、Me はメチル基を示す。]

で示される 4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルにもある。

本発明はさらに、上記式 (9) に包含される新規物質である式 (22) :



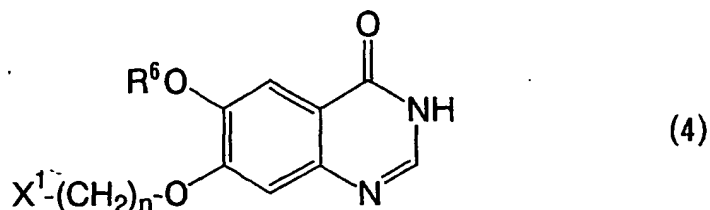
[式中、Me はメチル基を示す。]

で示される 4-(4-クロロブトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルにもある。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

本発明はさらに、式（４）：



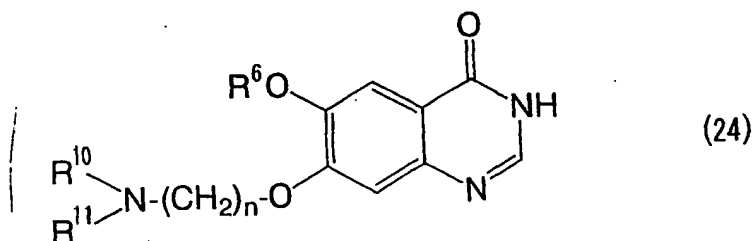
[式中、 R^6 は、アルキル基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。 n は2～4の整数を示す。]

で示される6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンと式（23）：



[式中、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子、またはヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を示す。なお、 R^{10} 及び R^{11} は、互いに結合して炭化水素環もしくは複素環を形成していてもよい。]

で示されるアミン化合物を反応させることを特徴とする、式（24）：



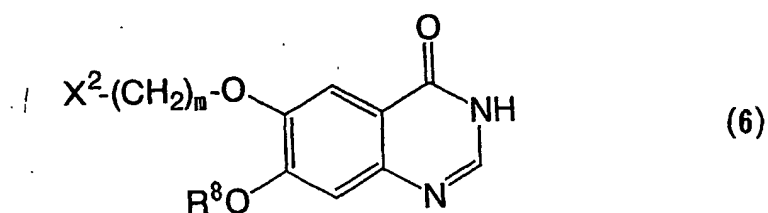
[式中、 R^6 、 R^{10} 及び R^{11} は、前記と同義である。]

で示される6-アルコキシ-7-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体の製法にもある。

本発明はさらに、式（6）：

WO 03/064399

PCT/JP03/00805



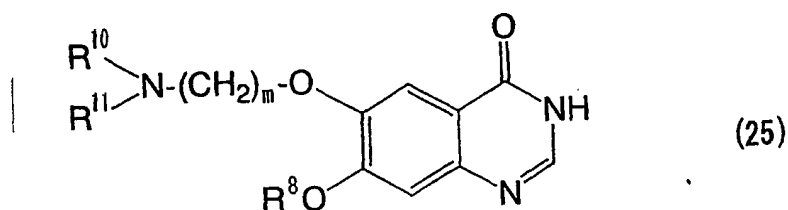
[式中、R⁸はアルキル基を示し、X²はハロゲン原子を示す。mは2～4の整数を示す。]

で示される7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンと式(23)：



[式中、R¹⁰及びR¹¹は、水素原子、またはヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を示す。なお、R¹⁰及びR¹¹は、互いに結合して炭化水素環もしくは複素環を形成していてもよい。]

で示されるアミン化合物を反応させることを特徴とする、式(25)：



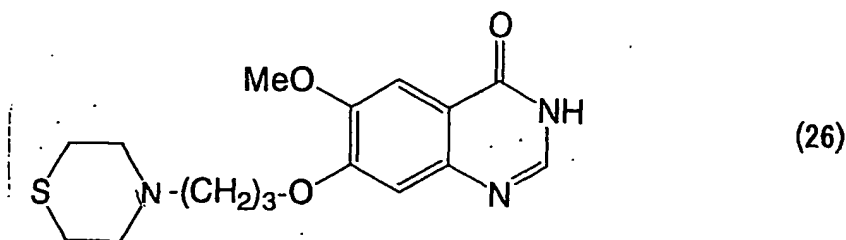
[式中、R⁸、R¹⁰、R¹¹及びmは、前記と同義である。]

で示される7-アルコキシ-6-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体の製法にもある。

本発明はまた、式(24)に包含される新規物質である式(26)：

WO 03/064399

PCT/JP03/00805



〔式中、Meはメチル基を示す。〕

で示される6-メトキシ-7-(3-チオモルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンにもある。

次に本発明を詳しく説明する。

本発明において使用する一般式(1)のアントラニル酸誘導体において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一または異なっているとしてもよく、置換基を有しているとしてもよい、反応に関与しない基であるが、具体的には、例えば、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基(R^1 を除く)またはカルボキシル基(R^4 を除く)を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成しているとしてもよい。

上記アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1~12のアルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

上記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等の炭素原子数3~12のシクロアルキル基が挙げられる。

上記アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7~14のアラルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

上記アリール基としては、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等の炭素原子数6~14のアリール基が挙げられる。なお、これ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

らの基は、各種異性体を含む。

上記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

上記アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1～12のアルコキシ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

上記アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等の炭素原子数1～12のアルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルキルチオ基またはアミノ基 (R^1 を除く) は、置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介する置換基、酸素原子を介する置換基、窒素原子を介する置換基、硫黄原子を介する置換基、ハロゲン原子等が挙げられる。

前記炭素原子を介する置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基、プロベニル基、シクロプロベニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基等のアルケニル基；ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基等の複素環基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等のアシル基（アセタール化されていても良い）；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基等のアリールオキシカルボニル基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；シアノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記酸素原子を介する置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

シルオキシシル基、ヘプチルオキシシル基、ベンジルオキシシル基、ビベリジルオキシシル基、ピラニルオキシシル基等のアルコキシシル基；フェノキシシル基、トルイルオキシシル基、ナフチルオキシシル基等のアリールオキシシル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記窒素原子を介する置換基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の第一アミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルブチルアミノ基、ジフェニルアミノ基等の第二アミノ基；モルホリノ基、チオモルホリノ基、ビベリジノ基、ビベラジニル基、ピラソリジニル基、ピロリジノ基、インドリル基等の複素環式アミノ基；イミノ基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記硫黄原子を介する置換基としては、例えば、メルカプト基；チオメトキシシル基、チオエトキシシル基、チオプロボキシシル基等のチオアルコキシシル基；チオフェノキシシル基、チオトルイルオキシシル基、チオナフチルオキシシル基等のチオアリールオキシシル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

R^5 は、水素原子または炭化水素基であるが、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

式(1)の化合物を式(2)に変換する反応において使用するギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

ギ酸誘導体の使用量は、アントラニル酸誘導体1モルに対して、好ましくは1。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

0～30モル、更に好ましくは1.1～10モルである。

上記の反応において使用するカルボン酸アンモニウムとしては、例えば、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム等の脂肪族カルボン酸アンモニウム類；安息香酸、ジクロロ安息香酸等の芳香族カルボン酸アンモニウム類が挙げられるが、好ましくは脂肪族カルボン酸アンモニウム、更に好ましくはギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、特に好ましくは酢酸アンモニウムである。なお、これらのカルボン酸アンモニウムは、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

前記カルボン酸アンモニウムの使用量は、アントラニル酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0～10.0モル、更に好ましくは1.1～6.0モルである。

上記の反応は溶媒の存在下または非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されない。例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N，N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、さらに好ましくはメタノール、エタノール、N，N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独で、あるいは二種以上を混合して使用しても良い。

溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、アントラニル酸誘導体1gに対して、好ましくは0～50g、更に好ましくは0～20g、特に好ましくは0～5gである。

上記の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、カルボン酸アンモニウム、アントラニル酸誘導体、ギ酸誘導体及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

って行われる。その際の反応温度は、好ましくは40～200℃、更に好ましくは50～150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

生成物のキナゾリン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

本発明の式(3)もしくは式(5)の化合物をそれぞれ、式(4)もしくは式(6)の化合物に変換する反応において使用する5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体もしくは4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体において、 R^6 及び R^8 はアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等などの炭素原子数1～12のアルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

R^7 及び R^9 は、水素原子または炭化水素基であり、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1～12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数3～12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7～14のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素原子数6～14のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

X^1 及び X^2 は、ハロゲン原子であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

n 及び m はそれぞれ、2～4の整数を示す。

上記反応において使用するギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

ギ酸誘導体の使用量は、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ル酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0~30モル、更に好ましくは1.1~10モルである。

上記の反応において使用するカルボン酸アンモニウムとしては、例えば、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム等の脂肪族カルボン酸アンモニウム類；安息香酸アンモニウム、ジクロロ安息香酸アンモニウム等の芳香族カルボン酸アンモニウム類が挙げられるが、好ましくは脂肪族カルボン酸アンモニウム、更に好ましくはギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、特に好ましくは酢酸アンモニウムが使用される。なお、これらのカルボン酸アンモニウムは、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

カルボン酸アンモニウムの使用量は、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0~10.0モル、さらに好ましくは1.1~6.0モルである。

上記の反応は溶媒の存在下または非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独または二種以上を混合して使用しても良い。

溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体1gに対して、好ましくは0~

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

50 g、更に好ましくは0～20 g、特に好ましくは0～5 gである。

上記の反応は、例えば、不活性ガス雰囲気中にて、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体、ギ酸誘導体、カルボン酸アンモニウム及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40～200℃、更に好ましくは50～150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

なお、生成物の6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンまたは7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンは、反応終了後、例えば、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

本発明の式(9)もしくは式(10)の化合物からそれぞれ、式(3)もしくは式(5)の化合物を変換にする反応において使用する5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体もしくは4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体において、 R^6 および R^8 は、アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が炭素原子数1～12のアルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

R^7 および R^9 は、水素原子または炭化水素基であり、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1～12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数3～12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7～14のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素原子数6～14のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

X^1 および X^2 はハロゲン原子であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

n および m はそれぞれ、2～4の整数を示す。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

上記の還元反応は、芳香族化合物に直接結合しているニトロ基をアミノ基に還元できる方法ならば特に限定されないが、金属触媒の存在下、水素雰囲気中またはギ酸存在下にて行うのが好ましい。

前記金属原子としては、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものであり、具体的には、例えば、パラジウム／炭素、パラジウム／硫酸バリウム、水酸化パラジウム／炭素、白金／炭素、硫化白金／炭素、パラジウム－白金／炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられるが、好ましくはパラジウム／炭素、硫化白金／炭素、ラネーニッケルが使用される。なお、これらの金属触媒は、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

上記金属触媒の使用量は、金属原子換算で、5－アルコキシ－4－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体または4－アルコキシ－5－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは0.1～1000mg、更に好ましくは5～500mgである。

上記水素の使用量は、5－アルコキシ－4－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体または4－アルコキシ－5－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体1molに対して、好ましくは3～50mol、更に好ましくは3～10molである。

上記ギ酸の使用量は、5－アルコキシ－4－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体または4－アルコキシ－5－ハロゲノアルコキシ－2－ニトロ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは1～100g、更に好ましくは5～50gである。

上記反応は溶媒の存在で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n－ブチルアルコール、t－ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等のカルボン酸エステル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、カルボン酸エステル類、更に好ましくはメタノー

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ル、エタノール、酢酸エチルが使用される。なお、これらの溶媒は、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは1~100g、更に好ましくは3~30gである。

上記の反応は、例えば、水素ガスの存在下（不活性ガスで希釈されていても良い）またはギ酸の存在下にて、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体、金属触媒及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0~300℃、更に好ましくは20~200℃であり、反応圧力は、好ましくは0.1~10MPa、更に好ましくは0.1~2MPaである。

上記の還元反応では、反応性を高めるために酸や活性炭を加えてもよく、酸としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類が挙げられるが、好ましくは有機酸、更に好ましくは酢酸が使用される。なお、これらの酸は、単独または二種以上を混合して使用しても良く、又、酸と活性炭を同時に使用しても構わない。

上記酸の使用量は、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは0.01~20モル、さらに好ましくは0.1~5.0モルである。

上記活性炭の使用量は、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは0.01~10g、さらに好ましくは0.1~5.0gである。

生成物の5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシアントラニル酸誘導体は、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

方法によって単離・精製される。

次に、本発明の式(9)もしくは(10)の化合物を、式(15)もしくは式(18)の化合物から製造する方法について説明する。

この方法は、式(15)もしくは式(18)の化合物を、式(17)もしくは式(20)の化合物に変換する第一工程と、式(17)もしくは式(20)の化合物を、式(9)もしくは(10)の化合物に変換する第二工程とからなる。

次に、これらの二つの工程を順次説明する。

(A) 第一工程

第一工程は、塩基の存在下、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体と、ジハロゲノアルカンとを有機溶媒中で反応させて、3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体とする工程である。

第一工程で使用する3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体は、前記の一般式(15)または式(18)で示される。式(15)及び(18)において、 R^6 及び R^8 は、アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などの炭素原子数1~12のアルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

R^7 及び R^9 は、水素原子または炭化水素基であり、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1~12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数3~12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7~14のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素原子数6~14のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

上記の第一工程では前記式(16)もしくは式(19)のジハロゲノアルカンが使用される。式(16)もしくは式(19)において、 X^3 及び X^4 そして X^5

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

及びX⁶は、ハロゲン原子であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

n及びmはそれぞれ、2～4の整数を示す。

ジハロゲノアルカンの使用量は、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0～100モル、更に好ましくは1.1～50モル、特に好ましくは1.1～15モルである。

第一工程において使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、更に好ましくはアルカリ金属炭酸塩、特に好ましくは炭酸カリウムが使用される。なお、これらの塩基は、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

塩基の使用量は、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0～2.9モル、更に好ましくは1.1～2.5モル、特に好ましくは1.1～2.0モルである。

第一工程で使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキササン等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられるが、好ましくはケトン類、ニトリル類が使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

上記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ーアルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは1~100g、更に好ましくは5~50gである。

第一工程は、例えば、不活性ガス雰囲気中、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体、ジハロゲノアルカン、塩基及び有機溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~200℃、更に好ましくは40~120℃であり、反応圧力は特に制限されない。

また、第一工程において、反応系内に塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等の金属塩化物（好ましくは、アルカリ金属塩化物またはアルカリ土類金属塩化物）を存在させることによって、副生成物（例えば、1,3-ビス（2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェノキシ）プロパンのような生成物の二量体）の生成を抑制することができる。これらの金属塩化物は、単独または二種以上を混合して使用しても良い。

金属塩化物の使用量は、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは0.1~20モル、更に好ましくは0.5~10モルである。

第一工程によって3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体を得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、一旦単離・精製した後に第二工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずにそのまま第二工程に使用しても構わない。

第一工程において、式(17)で表わされる3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または式(20)で表わされる4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体を得られる。式(17)および(20)において、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 n および m は、前記と同義であり、 X^1 は、 X^3 または X^4 のいずれか一方を示し、 X^2 は、 X^5 または X^6 の何れか一方を示す。

(B) 第二工程

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

第二工程は、アルカリ金属亜硝酸塩の存在下、3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体に硝酸を反応させてニトロ化させて、5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体とする工程である。

この第二工程において使用する硝酸の量は、3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは1.0~50モル、更に好ましくは3.0~10モルである。なお、硝酸の濃度は、好ましくは40~80質量%、更に好ましくは50~70質量%である。

第二工程において使用するアルカリ金属亜硝酸塩としては、例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムが挙げられるが、好ましくは亜硝酸ナトリウムが使用される。

上記アルカリ金属亜硝酸塩の使用量は、3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体1モルに対して、好ましくは0.001~1モル、更に好ましくは0.01~0.5モルである。

第二工程は溶媒の存在下で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸類が挙げられるが、好ましくは酢酸が使用される。なお、これらの溶媒は、単独または二種以上を混合して使用しても良い。

溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-3-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体1gに対して、好ましくは1~50g、更に好ましくは1.1~20gである。

第二工程によって5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体または4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

される。

前記の式(4)の6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンおよび式(6)の7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンはそれぞれ、式(24)の6-アルコキシ-7-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体および式(25)の7-アルコキシ-6-アミノアルコキシキナゾリン-4-オン誘導体に下記の方法によって容易に変換することができる。各式において、 R^9 は、アルキル基であるが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシルなどの炭素原子数1~12のアルキル基が挙げられる。これらの基は、各種異性体を含む。

X^1 および X^2 は、ハロゲン原子であり、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

n および m はそれぞれ、2~4の整数を示す。

上記の反応においてアミン化合物が使用されるが、このアミン化合物は、前記の式(23)で示される。式(23)において、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子または炭化水素基（ヘテロ原子を含んでも良い）であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1~12のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数3~12のシクロアルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等の炭素原子数7~14のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素原子数6~14のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。 R^{10} および R^{11} は、互いに結合して環（複素環も含む）を形成していてもよく、結合して環（複素環も含む）を形成させる基としては、例えば、ペンタメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、3-メチルペンタメチレン基、3-オキシペンタメチレン基、3-チオペンタメチレン基等が挙げられる。

前記アミン化合物の使用量は、6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンまたは7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オン1モルに対して、好ましくは1.0~100モル、更に好ましくは1.

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

1～10モルである。

上記の反応は溶媒の存在下または非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類；*N*，*N'*-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類、更に好ましくは水、メタノール、エタノール、*sec*-ブチルアルコールが使用される。なお、これらの溶媒は、単独で、または二種以上を混合して使用してもよい。

溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オンまたは7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコキシキナゾリン-4-オン1gに対して、好ましくは0～50g、更に好ましくは0～20gである。

上記の反応は塩基の存在または非存在下において行われる。使用する塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、プロピオン酸ナトリウム、プロピオン酸カリウム等のアルカリ金属カルボン酸塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、トリイソプロピルアミン、ベンジルジメチルアミン、ベンジルジエチルアミン等の三級アミン；ピリジン、

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

チルビリジン、ジメチルビリジン等のビリジン類が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、更に好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが使用される。これらの塩基は、単独または二種以上を混合して使用してもよい。

塩基の使用量は、6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンまたは7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オン1モルに対して、好ましくは0~20モル、更に好ましくは0~10モルである。

上記の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンまたは7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オン、アミン化合物及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~200℃、更に好ましくは40~150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

なお、生成物の6-アルコキシ-7-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体または7-アルコキシ-6-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体は、反応終了後、例えば、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

次に本発明の実施例を記載する。

[実施例 I-1] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

内容積10 mLのステンレス製耐圧容器に、5-ヨードアントラニル酸1.00 g (3.8ミリモル)、オルトギ酸メチル0.81 g (7.6ミリモル)、酢酸アンモニウム0.59 g (7.6ミリモル) 及びメタノール4.0 mLを加え、120℃で3時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水40 mLを加えて15分間攪拌させた後に濾過し、淡灰色結晶として6-ヨードキナゾリン-4-オン0.97 gを得た (単離収率: 93%)。

6-ヨードキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 259℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 7.46 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、8.08~8.15 (2H, m)、8.39 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

Hz)、12.5 (1H, brs)

CI-MS (m/e); 273 (M+1)

[実施例 I-2] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-1 において、オルトギ酸メチルの量を 1.61 g (15.2 ミリモル) に、酢酸アンモニウムの量を 1.17 g (15.2 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例 I-1 と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが 0.98 g 生成していた (反応収率: 94%)。

[実施例 I-3] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-2 において、オルトギ酸メチルの量を 3.60 g (34 ミリモル) に変え、メタノールを使用しなかったこと以外は、実施例 I-2 と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが 0.94 g 生成していた (反応収率: 91%)。

[実施例 I-4] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-2 において、メタノールをアセトニトリルに変えたこと以外は、実施例 I-2 と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オンが 0.98 g 生成していた (反応収率: 94%)。

[実施例 I-5] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-2 において、酢酸アンモニウムを 2,4-ジクロロ安息香酸アンモニウム 3.20 g (15.2 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例 I-2 と同様に反応を行った。その結果、6-ヨードキナゾリン-4-オン 0.97 g が生成していた (反応収率: 90%)。

[実施例 I-6] (6-ヨードキナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-2 において、酢酸アンモニウムをギ酸アンモニウム 0.95 g (15.2 ミリモル) に変えたこと以外は、実施例 I-2 と同様に反応を行った。反応終了後、実施例 I-1 と同様に反応液を処理し、淡灰色結晶として 6-ヨードキナゾリン-4-オン 0.88 g を得た (単離収率: 85%)。

[実施例 I-7] (7-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、4-クロロアントラニル酸 1.00 g (5.8 ミリモル)、オルトギ酸メチル 2.47 g (23.3 ミリモル)、

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

酢酸アンモニウム 1.80 g (23.3ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120℃で3時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL を加えて15分間攪拌させた後に濾過し、白色結晶として7-クロロキナゾリン-4-オン 0.96 g を得た (単離収率: 92%)。

7-クロロキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 246~247℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 7.56 (1H, dd, $J=1.8, 8.1\text{ Hz}$)、7.72 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)、8.10~8.14 (2H, m)、12.5 (1H, brs)

CI-MS (m/e) ; 181 ($M+1$)

[実施例 I-8] (6-ニトロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-ニトロアントラニル酸 1.00 g (5.5ミリモル)、オルトギ酸メチル 2.33 g (22.0ミリモル)、酢酸アンモニウム 1.69 g (22.0ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120℃で3時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL を加えて15分間攪拌させた後に濾過し、黄色結晶として6-ニトロキナゾリン-4-オン 0.91 g を得た (単離収率: 87%)。

6-ニトロキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 277~278℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 7.87 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、8.32 (1H, s)、8.55 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$)、8.81 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、12.5 (1H, brs)

CI-MS (m/e) ; 192 ($M+1$)

[実施例 I-9] (6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、4,5-ジメトキシアントラニル酸 1.00 g (5.1ミリモル)、オルトギ酸メチル 2.15 g (20.3ミリモル)、酢酸アンモニウム 1.56 g (20.3ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120℃で3時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL を加えて15分間攪拌させた後に濾過し、褐色結晶として6,

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

7-ジメトキシキナゾリン-4-オン 0.96 g を得た (単離収率: 92%)。

6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 294~295°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)) ; 3.87 (3H, s)、3.90 (3H, s)、7.13 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.99 (1H, s)、12.5 (1H, brs)

CI-MS (m/e) ; 207 (M+1)

[実施例 I-10] (6-ニトロ-7-クロロキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、4-クロロ-5-ニトロアントラニル酸 0.94 g (4.3 ミリモル)、オルトギ酸メチル 1.96 g (18.5 ミリモル)、酢酸アンモニウム 1.42 g (18.5 ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120°C で 4 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL を加えて 15 分間攪拌させた後に濾過し、黄色結晶として 6-ニトロ-7-クロロキナゾリン-4-オン 0.88 g を得た (単離収率: 90%)。

6-ニトロ-7-クロロキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 300°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)) ; 8.03 (1H, s)、8.32 (1H, s)、8.69 (1H, s)、12.5 (1H, brs)

CI-MS (m/e) ; 226 (M+1)

[実施例 I-11] (6-ヒドロキシキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-ヒドロキシアントラニル酸 1.00 g (6.6 ミリモル)、オルトギ酸メチル 2.80 g (26.4 ミリモル)、酢酸アンモニウム 2.00 g (26.4 ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120°C で 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL を加えて 15 分間攪拌させた後に濾過し、淡灰色結晶として 6-ヒドロキシキナゾリン-4-オン 0.78 g を得た (単離収率: 74%)。

6-ヒドロキシキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 332~333°C (分解)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 7.25 (1H, dd, $J=2.7, 8.7\text{ Hz}$)、7.41 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、7.53 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)、7.90 (1H, s)、12.0 (2H, brs)
CI-MS (m/e) ; 163 ($M+1$)

[実施例 I-12] (6-カルボキシキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-カルボキシアントラニル酸 1.00 g (5.5 ミリモル)、オルトギ酸メチル 2.30 g (22.0 ミリモル)、酢酸アンモニウム 1.70 g (22.0 ミリモル) 及びメタノール 4.0 mL を加え、120°C で 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 40 mL 及び 1 モル/L 塩酸 10 mL を加えて 15 分間攪拌させた後に濾過し、黄色結晶として純度 91% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) 6-カルボキシキナゾリン-4-オン 0.96 g を得た (単離収率: 84%)。

6-カルボキシキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 3.93 (1H, brs)、8.01 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$)、8.17 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)、8.22 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)、8.28 (1H, s)、12.0 (1H, brs)

CI-MS (m/e) ; 191 ($M+1$)

[実施例 I-13] (キナゾリン-4-オンの合成)

内容積 2 mL のステンレス製耐圧容器に、アントラニル酸メチル 302 mg (2.0 ミリモル)、オルトギ酸メチル 424 mg (4.0 ミリモル)、酢酸アンモニウム 308 mg (4.0 ミリモル) 及びメタノール 1.0 mL を加え、120°C で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析 (絶対定量法) したところ、キナゾリン-4-オンが 285 mg 生成していた (反応収率: 98%)。

[実施例 I-14] (キナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-13 において、メタノールをアセトニトリルに変えたこと以外は、実施例 I-13 と同様に反応を行った。その結果、キナゾリン-4-オンが 277 mg 生成していた (反応収率: 95%)。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

[実施例 I-15] (キナゾリン-4-オンの合成)

実施例 I-13 において、メタノールを N, N'-ジメチルイミダゾリジノンに変えたこと以外は、実施例 I-13 と同様に反応を行った。その結果、キナゾリン-4-オンが 267 mg 生成していた (反応収率: 91%)。

[実施例 I-16] (6-ニトロ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-ニトロ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)アントラニル酸 0.65 g (2.5 ミリモル)、オルトギ酸メチル 1.06 g (10.0 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.77 g (10.0 ミリモル) 及びメタノール 6.0 mL を加え、140°C で 6.5 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液に水 50 mL を加え、析出した結晶を濾過して減圧下で乾燥させ、灰色結晶として 6-ニトロ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)キナゾリン-4-オン 0.52 g を得た (単離収率: 79%)。

6-ニトロ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)) ; 1.86~1.95 (2H, m)、3.57 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、4.34 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.42 (1H, s)、8.22 (1H, s)、8.53 (1H, s)
 CI-MS (m/e) ; 266 ($M+1$)

[実施例 I-17] (6-ニトロ-7-ヒドロキシキナゾリン-4-オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-ニトロ-4-ヒドロキシアントラニル酸 0.50 g (7.5 ミリモル)、オルトギ酸メチル 0.80 g (7.5 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.58 g (7.5 ミリモル) 及びメタノール 5.0 mL を加え、120°C で 3 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下でメタノールを留去した後、反応液に水 5 mL を加えた。析出した結晶を濾過して減圧下で乾燥させ、黄色結晶として 6-ニトロ-7-ヒドロキシキナゾリン-4-オン 0.29 g を得た (単離収率: 55%)。

6-ニトロ-7-ヒドロキシキナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)) ; 3.38 (1H, brs)、
7.20 (1H, s)、8.15 (1H, s)、8.53 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 208 (M+1)

[実施例 I-18] (6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-
オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、4, 5-ビス (2-メトキシエト
キシ) アントラニル酸 1.00 g (2.8 ミリモル)、オルトギ酸メチル 0.9
3 g (8.8 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.67 g (8.8 ミリモル) 及び
メタノール 5.0 mL を加え、95°C で 8 時間反応させた。反応終了後、室温ま
で冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物をメタノール 20 mL で
再結晶させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として 6, 7-ビス
(2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-オン 0.85 g を得た (単離収率:
83%)。

6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-オンの物性値は以下
の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ (ppm)) ; 3.49 (3H, s)、3.50 (3
H, s)、3.86~3.88 (4H, m)、3.97 (2H, d, $J=3.6$ Hz)、4.04 (2H, d, $J=3.6$ Hz)、6.41 (1H, s)、6.
72 (1H, s)、7.72 (1H, s)

CI-MS (m/e) ; 295 (M+1)

[実施例 I-19] (6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-
オンの合成)

内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、4, 5-ビス (2-メトキシエト
キシ) アントラニル酸エチル 1.02 g (3.3 ミリモル)、オルトギ酸メチル
0.96 g (9.1 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.69 g (9.1 ミリモル)
及びメタノール 5.0 mL を加え、110°C で 6 時間反応させた。反応終了後、
室温まで冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物をメタノール 20
mL で再結晶させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として 6, 7-
ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-オン 0.87 g を得た (単離

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

収率：91%）。

【実施例I-20】（6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オンの合成）

内容積100mLのステンレス製耐圧容器に、5-メトキシ-4-（3-モルホリノプロポキシ）アントラニル酸メチル5.80g（17.9ミリモル）、オルトギ酸メチル3.79g（35.8ミリモル）、酢酸アンモニウム2.56g（33.2ミリモル）及びメタノール30mLを加え、115℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物をメタノール100mLで再結晶させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オン4.97gを得た（単離収率：87%）。

6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 , δ （ppm））；2.08～2.13（2H, m）、2.48（4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$ ）、2.56（2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$ ）、3.73（4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$ ）、4.00（3H, s）、4.24（2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$ ）、7.18（1H, s）、7.60（1H, s）、8.02（1H, s）、10.5（1H, brs）

CI-MS（m/e）；320（M+1）

【実施例I-21】（6-メトキシ-7-（3-ピペリジノプロポキシ）キナゾリン-4-オンの合成）

内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、5-メトキシ-4-（3-ピペリジノプロポキシ）アントラニル酸メチル1.00g（3.1ミリモル）、オルトギ酸メチル0.99g（9.3ミリモル）、酢酸アンモニウム0.72g（9.3ミリモル）及びメタノール5.0mLを加え、120℃で5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析（絶対定量法）したところ、6-メトキシ-7-（3-ピペリジノプロポキシ）キナゾリン-4-オン0.89gが生成していた（反応収率：90%）。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

〔実施例II-1〕（4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.00 g（5.49ミリモル）、純度98質量%の2-ブロモ-1-クロロエタン1.04 g（7.14ミリモル）、純度98質量%の炭酸カリウム0.85 g（6.04ミリモル）及びアセトニトリル30 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（80～85℃）、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮し、次いで、n-ヘプタン20 mLを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル1.34 gを得た（単離収率：97.8%）。

4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点；61～62℃

¹H-NMR（CDCl₃, δ（ppm））；3.65～3.69（2H, m）、3.82（3H, s）、3.90（3H, s）、4.35（2H, t, J=3.0 Hz）、6.95（1H, d, J=6.0 Hz）、7.57（1H, s）、7.67（1H, d, J=6.0 Hz）

〔実施例II-2〕（4-（2-クロロエトキシ）-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、実施例II-1で合成した純度98%の4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g（4.09ミリモル）、亜硝酸ナトリウム0.03 g（0.40ミリモル）及び酢酸1.25 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸1.72 g（16.5ミリモル）をゆるやかに滴下し、40～50℃で5時間反応させた。反応終了後、水5 mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水5 mLで洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%（高速液体クロマトグラフィーに

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

よる面積百分率)の4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル1.12gを得た(単離収率:93.0%)。

4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点;116~117℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 3.65~3.69 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.35 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.09 (1H, s)、7.49 (1H, s)

[実施例II-3] (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02g (5.49ミリモル)、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン1.15g (7.14ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム0.85g (6.04ミリモル) 及びアセトニトリル30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80~85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に濃縮し、次いで、*n*-ヘプタンを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル1.34gを得た(単離収率:97.8%)。

4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点;98~99℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.27~2.35 (2H, m)、3.75~3.79 (2H, m)、3.85 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.22 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.57 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

[実施例II-4] (4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、実施例II-3と同様な方法で合成した純度99%の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル10.1g(38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27g(3.87ミリモル)及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら40℃~50℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2g(154.8ミリモル)をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、n-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル10.9gを得た(単離収率:92.0%)。

4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった

融点; 63~64℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)); 2.29~2.37 (2H, m)、3.67~3.79 (2H, m)、3.87 (3H, s)、3.96 (3H, s)、7.08 (1H, s)、7.50 (1H, s)

[実施例II-5] (4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積200mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン11.2g(71.4ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム8.52g(60.4ミリモル)及びアセトン40mLを加え、アルゴン雰囲気にて、攪拌しながら還流(52~57℃)させた。次いで、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル10.2g(54.9ミリモル)をアセトン40mLに溶解した溶液を30分間かけてゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルを主として含む溶液17.0gを得た。

次いで、攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mLのガラス製

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

フラスコに、先に得られた4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルを主として含む溶液14.0 g、亜硝酸ナトリウム0.20 g (2.60ミリモル) 及び酢酸17.5 mLを加え、攪拌しながら40℃～50℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸22.4 g (215.2ミリモル) をゆるやかに滴下し、同温度で2時間反応させた。反応終了後、温水42 mLを加えて有機層を分離し、温水で洗浄した。この有機層を高速液体クロマトグラフィーにて分析(絶対定量法)したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル15.7 gが生成していた(反応収率: 96.2%)。

[実施例II-6] (4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積1リットルのガラス製フラスコに、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン105.9 g (659ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム58.1 g (411ミリモル) 及びアセトン300 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、攪拌しながら還流(52～57℃)させた。次いで、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル51.0 g (274ミリモル) をアセトン200 mLに溶解した溶液を30分間かけてゆるやかに滴下し、同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルを主として含む3-ブロモ-1-クロロプロパン溶液138.0 gを得た。

次いで、攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積500 mLのガラス製フラスコに、先に得られた4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルを主として含む3-ブロモ-1-クロロプロパン溶液138.0 g、亜硝酸ナトリウム0.93 g (13.7ミリモル) 及び酢酸90 mLを加え、攪拌しながら40℃～50℃にまで加熱した。次いで、60質量%硝酸111.5 g (215.2ミリモル) をゆるやかに滴下し、同温度で2時間反応させた。反応終了後、温水210 mLを加えて有機層を分離し、温水210 mLで洗浄した。この有機層を高速液体クロマトグラフィーにて分析(絶対定量法)したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル78.

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

7 g が生成していた（反応収率：94.5%）。

〔実施例II-7〕（4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g（5.49ミリモル）、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン2.12 g（13.2ミリモル）、純度98質量%の炭酸カリウム1.16 g（8.24ミリモル）及びアセトニトリル10 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（80～85℃）、攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析（絶対定量法）したところ、4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル1.38 g が生成していた（反応収率：97.0%）。

〔実施例II-8〕（4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g（5.49ミリモル）、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン3.17 g（19.8ミリモル）、純度98質量%の炭酸カリウム1.16 g（8.24ミリモル）及びアセトニトリル10 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（80～85℃）、攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析（絶対定量法）したところ、4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル1.41 g が生成していた（反応収率：98.9%）。

〔実施例II-9〕（4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g（5.49ミリモル）、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン2.12 g（13.2ミリモル）、純度98質量%の炭酸カリウム1.1

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

6 g (8.24ミリモル) 及びメチルエチルケトン 10 mL を加え、アルゴン雰囲気にて、還流下 (77~82°C)、攪拌しながら 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析 (絶対定量法) したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル 1.36 g が生成していた (反応収率: 95.4%)。

【実施例 II-10】 (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、純度 98 質量% の 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル 1.02 g (5.49ミリモル)、純度 98 質量% の 3-ブロモ-1-クロロプロパン 2.12 g (13.2ミリモル)、純度 98 質量% の炭酸カリウム 1.16 g (8.24ミリモル) 及びメタノール 30 mL を加え、アルゴン雰囲気にて、還流下 (62~67°C)、攪拌しながら 10 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析 (絶対定量法) したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル 1.23 g が生成していた (反応収率: 86.5%)。

【実施例 II-11】 (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、純度 98 質量% の 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル 1.02 g (5.49ミリモル)、純度 98 質量% の 3-ブロモ-1-クロロプロパン 2.12 g (13.2ミリモル)、純度 98 質量% の炭酸カリウム 1.16 g (8.24ミリモル) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL を加え、アルゴン雰囲気にて、攪拌しながら 52~57°C で 5 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析 (絶対定量法) したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル 0.85 g が生成していた (反応収率: 59.8%)。

【実施例 II-12】 (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g (5.49ミリモル)、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン2.12 g (13.2ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム1.16 g (8.24ミリモル) 及びアセトン10 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(55~60℃)、攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析(絶対定量法)したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル1.38 gが生成していた(反応収率:97.2%)。

[実施例II-13] (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g (5.49ミリモル)、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン2.12 g (13.2ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム1.16 g (8.24ミリモル)、アセトン5 mL及びアセトニトリル5 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(70~75℃)、攪拌しながら5時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析(絶対定量法)したところ、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル1.41 gが生成していた(反応収率:99.3%)。

[実施例II-14] (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g (5.49ミリモル)、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン2.12 g (13.2ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム1.16 g (8.24ミリモル)、塩化カリウム1.02 g (13.7ミリモル) 及びアセトン10 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(55~60℃)、攪拌しながら10時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体ク

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ロマトグラフィーにて分析（絶対定量法）したところ、4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル 1.39 g が生成していた（反応収率：98.2%）。

〔実施例II-15〕（4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、純度 98 質量%の 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル 1.02 g（5.49 ミリモル）、純度 98 質量%の 3-ブロモ-1-クロロプロパン 2.12 g（13.2 ミリモル）、純度 98 質量%の炭酸カリウム 1.16 g（8.24 ミリモル）、塩化ナトリウム 1.02 g（17.5 ミリモル）及びアセトン 10 mL を加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（55～60℃）、攪拌しながら 10 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーにて分析（絶対定量法）したところ、4-（3-クロロプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル 1.41 g が生成していた（反応収率：99.5%）。

〔実施例II-16〕（4-（3-ブロモプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積 100 mL のガラス製フラスコに、純度 98 質量%の 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル 10.2 g（54.9 ミリモル）、純度 99 質量%の 1,3-ジブロモプロパン 12.5 g（60.4 ミリモル）、純度 98 質量%の炭酸カリウム 8.5 g（60.4 ミリモル）及びアセトニトリル 30 mL を加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（80～85℃）、攪拌しながら 8 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤；ワコーゲル C-200、展開溶媒；n-ヘキサン）で精製し、白色結晶として、純度 98%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の 4-（3-ブロモプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル 15.1 g を得た（単離収率：88.8%）。

4-（3-ブロモプロポキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

下の通りであった。

融点；65～66℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.01～2.43 (2H, m)、
3.61～3.65 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.93 (3H, s)、
4.19 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、
7.55 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

【実施例II-17】 (5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、実施例II-16で合成した純度98%の4-(3-ブロモプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル10.2g (33.0ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.23g (3.30ミリモル) 及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸13.8g (132.0ミリモル) をゆるやかに滴下し、40℃～50℃で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、*n*-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル10.7gを得た (単離収率：92.0%)。

5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった

融点；71～72℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.37～2.45 (2H, m)、
3.60～3.66 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.96 (3H, s)、
7.08 (1H, s)、7.50 (1H, s)

【実施例II-18】 (4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル10.2

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

g (54.9ミリモル)、純度99質量%の4-ブロモ-1-クロロブタン12.6 g (71.4ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム8.5 g (60.4ミリモル) 及びアセトニトリル300 mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80~85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤; ワコーゲルC-200、展開溶媒; n-ヘキサン)で精製し、無色液体として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル13.6 gを得た(単離収率: 90.0%)。

4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルは、以下の物性値で示される新規化合物である。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 1.96~2.07 (4H, m)、3.61~3.67 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.13 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.87 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.55 (1H, s)、7.64 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)

[実施例II-19] (5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、実施例II-18で合成した純度99%の4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル10.1 g (36.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.25 g (3.67ミリモル) 及び酢酸12.5 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸115.4 g (146.8ミリモル) をゆるやかに滴下し、40℃~50℃で5時間反応させた。反応終了後、水20 mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30 mL、n-ヘプタン30 mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル10.9 gを得た(単離収率: 92.0%)。

5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルは、

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

以下の物性値で示される新規化合物である。

融点；74～75℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 1.95～2.10 (4H, m)、3.61～3.66 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.13 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.87 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.26 (1H, s)、7.44 (1H, s)

〔実施例II-20〕 (3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル10.2g (54.9ミリモル)、純度98質量%の3-ブロモ-1-クロロプロパン11.5g (71.4ミリモル)、純度98質量%の炭酸カリウム8.5g (60.4ミリモル) 及びアセトン30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80～85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濃縮物にn-ヘプタンを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル13.7gを得た (単離収率：95.8%)。

3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点；46～48℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.27～2.33 (2H, m)、3.64～3.75 (2H, m)、3.79 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.21 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、6.88 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.58 (1H, s)、7.70 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

〔実施例II-21〕 (4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

実施例II-20で合成した純度99%の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル10.1g(38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27g(3.87ミリモル)及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2g(154.8ミリモル)をゆるやかに滴下し、40℃～50℃で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、n-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル11.3gを得た(単離収率:95.0%)。

4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 63～64℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.28～2.37 (2H, m)、3.64～3.75 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.99 (3H, s)、4.24 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、7.11 (1H, s)、7.45 (1H, s)

[参考例III-1] (4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル1.00g(5.49ミリモル)、2-ブロモ-1-クロロエタン1.02g(7.14ミリモル)、炭酸カリウム0.83g(6.04ミリモル)及びアセトニトリル30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80～85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮し、次いで、n-ヘプタン20mLを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル1.34g

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

を得た（単離収率：97.8%）。

4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点；61～62℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 3.65～3.69 (2H, m)、3.82 (3H, s)、3.90 (3H, s)、4.35 (2H, t, $J=3.0\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.57 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

【参考例Ⅲ-2】（5-メトキシ-4-（2-クロロエトキシ）-2-ニトロ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-1で合成した純度98%の4-（2-クロロエトキシ）-3-メトキシ安息香酸メチル1.02 g（4.08ミリモル）、亜硝酸ナトリウム0.03 g（0.40ミリモル）及び酢酸1.25 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸1.72 g（16.5ミリモル）をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水5 mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水5 mLで洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の5-メトキシ-4-（2-クロロエトキシ）-2-ニトロ安息香酸メチル1.12 gを得た（単離収率：93.0%）。

5-メトキシ-4-（2-クロロエトキシ）-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点；116～117℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 3.65～3.69 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.35 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.09 (1H, s)、7.49 (1H, s)

【実施例Ⅲ-1】（5-メトキシ-4-（2-クロロエトキシ）アントラニル酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50 mLのガラ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ス製フラスコに、参考例Ⅲ-2にて合成した純度98%の5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル1.02g(3.45ミリモル)及びメタノール20mLを加え、攪拌しながら50℃まで加熱した。次いで、同温度で3質量%硫化白金/炭素(65.7%含水晶)0.5gを加えた後、常圧下で水素を50mL/分.の速度で吹き込みながら、同温度で1時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)アントラニル酸メチル0.91gを得た(単離収率:93.0%)。

5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)アントラニル酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 112~113℃

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 3.77 (3H, s)、3.79 (3H, s)、3.81~3.92 (2H, m)、4.25 (2H, t, J=6.0 Hz)、5.56 (2H, brs)、6.15 (1H, s)、7.34 (1H, s)

[参考例Ⅲ-3] (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル10.2g(54.9ミリモル)、3-ブロモ-1-クロロプロパン11.2g(71.4ミリモル)、炭酸カリウム8.3g(60.4ミリモル)及びアセトニトリル30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80~85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に濃縮し、次いで、n-ヘプタンを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル14.0gを得た(単離収率:97.8%)。

4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

下の通りであった。

融点；98～99℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.27～2.35 (2H, m)、
3.75～3.79 (2H, m)、3.85 (3H, s)、3.91 (3H, s)、
4.22 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.95 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、
7.57 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

〔参考例Ⅲ-4〕 (5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-3で合成した純度99%の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル10.1g (38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27g (3.87ミリモル) 及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2g (154.8ミリモル) をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、*n*-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル10.9gを得た (単離収率：92.0%)。

5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった

融点；63～64℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.29～2.37 (2H, m)、
3.67～3.79 (2H, m)、3.87 (3H, s)、3.96 (3H, s)、
7.08 (1H, s)、7.50 (1H, s)

〔実施例Ⅲ-2〕 (5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-4にて合成した純度99%の5-メトキシ-4-

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 2.02 g (6.58 ミリモル) 及びメタノール 40 mL を加え、攪拌しながら 40℃ まで加熱した。次いで、同温度で 5 質量% パラジウム/炭素 (49% 含水品) 0.2 g を加えた後、常圧下で水素を 50 mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度 98% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチル 1.79 g を得た (単離収率: 98.1%)。

5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 98~99℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.26~2.33 (2H, m)、2.73~2.76 (2H, m)、3.80 (3H, s)、3.84 (3H, s)、4.13 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、5.46 (2H, br s)、6.18 (1H, s)、7.31 (1H, s)

[実施例 III-3] (5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

内容積 50 mL の耐圧容器に、参考例 III-4 にて合成した純度 99% の 5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 2.02 g (6.58 ミリモル)、展開ラネーニッケル 2.0 g 及びメタノール 40 mL を加え、反応系内を水素で置換した後に締め込み、水素圧 0.9 MPa (ゲージ圧)、90~100℃ で 24 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析 (絶対定量法) したところ、5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルが 1.71 g 生成していた (反応収率: 95.0%)。

[実施例 III-4] (5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び水素ガスを充填した風船を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、参考例 III-4 にて合成した純度 99% の 5-メト

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

キシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 1.01 g (3.29ミリモル)、3質量%硫化白金/炭素(65.7%含水品) 0.2 g 及びメタノール 40 mL を加え、水素雰囲気にて、40°C で8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルが 0.88 g 生成していた(反応収率: 98.0%)。

〔実施例Ⅲ-5〕(5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-4 にて合成した純度 99% の5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 1.01 g (3.29ミリモル)、10質量%パラジウム/炭素 0.5 g 及びギ酸 10 mL を加え、60°C で8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルが 0.78 g 生成していた(反応収率: 87.0%)。

〔実施例Ⅲ-6〕(5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-4 にて合成した純度 99% の5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 1.01 g (3.29ミリモル)、展開ラネーニッケル 1.0 g 及びギ酸 10 mL を加え、70°C で8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルが 0.77 g 生成していた(反応収率: 85.0%)。

〔実施例Ⅲ-7〕(5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-4 にて合成した純度 99% の5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル 1.01 g (3.29ミ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

リモル)、10質量%パラジウム/炭素0.46g及びメタノール16mLを加え、常圧下で水素を50mL/分の速度で吹き込みながら、30℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルが0.85g生成していた(反応収率:95.2%)。

〔参考例Ⅲ-5〕(4-(3-プロモプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチル10.2g(54.9ミリモル)、1,3-ジプロモプロパン12.4g(60.4ミリモル)、炭酸カリウム8.3g(60.4ミリモル)及びアセトニトリル30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80~85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤;ワコーゲルC-200、展開溶媒;n-ヘキサン)で精製し、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-プロモプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル15.1gを得た(単離収率:88.8%)。

4-(3-プロモプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点;65~66℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)); 2.01~2.43 (2H, m)、3.61~3.65 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.19 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)、7.55 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

〔参考例Ⅲ-6〕(5-メトキシ-4-(3-プロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-5で合成した純度98%の4-(3-プロモプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル10.2g(33.0ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

23 g (3.30ミリモル) 及び酢酸12.5 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸13.8 g (132.0ミリモル) をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20 mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30 mL、*n*-ヘプタン30 mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル10.7 gを得た (単離収率: 92.0%)。

5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった

融点; 71~72℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.37~2.45 (2H, m)、3.60~3.66 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.96 (3H, s)、7.08 (1H, s)、7.50 (1H, s)

[実施例III-8] (5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ) アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、参考例III-6にて合成した純度99%の5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル2.02 g (5.75ミリモル) 及びメタノール40 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、同温度で5質量%パラジウム/炭素 (49%含水晶) 0.2 gを加えた後、常圧下で水素を50 mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ) アントラニル酸メチル1.83 gを得た (単離収率: 98.1%)。

5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ) アントラニル酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点; 100~101℃

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.34~2.43 (2H, m)、
3.56~3.63 (2H, m)、3.75 (3H, s)、3.96 (3H, s)、
5.55 (2H, brs)、6.18 (1H, s)、7.31 (1H, s)
[参考例Ⅲ-7] (4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積300mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-3と同様な方法で合成した純度99%の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル18.2g(69.7ミリモル)、2モル/L水酸化ナトリウム水溶液69.7mL及びメタノール69.7mLを加え、アルゴン雰囲気下、40℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液を10℃まで冷却した後、2モル/L塩酸69.7mLを加えて中和すると結晶が析出した。結晶を濾過した後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸16.2gを得た(単離収率:93.8%)。

4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点; 150~152℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 3.23~3.35 (2H, m)、
3.68~3.88 (2H, m)、3.93 (3H, s)、4.35 (2H, t, $J=3.0\text{Hz}$)、
6.95 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)、7.57 (1H, s)、
7.70 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

[参考例Ⅲ-8] (5-メトキシ-4-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-7で合成した純度98%の4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ安息香酸16.2g(65.4ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.45g(6.54ミリモル)及び酢酸20mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸27.6g(262.0ミリモル)をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30 mLで洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）-2-ニトロ安息香酸17.9 gを得た（単離収率：93.0%）。

5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）-2-ニトロ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点；155～156℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.37～2.45 (2H, m)、3.60～3.66 (2H, m)、3.90 (3H, s)、3.96 (3H, s)、7.08 (1H, s)、7.50 (1H, s)

【実施例Ⅲ-9】（5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）アントラニル酸の合成）

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-8にて合成した純度99%の5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）-2-ニトロ安息香酸2.04 g（6.90ミリモル）及びメタノール40 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、同温度で5質量%パラジウム／炭素（49%含水品）0.2 gを加えた後、常圧下で水素を50 mL／分の速度で吹き込みながら、同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）アントラニル酸1.83 gを得た（単離収率：97.0%）。

5-メトキシ-4-（3-クロロプロポキシ）アントラニル酸は、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点；164～165℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.15～2.23 (2H, m)、3.60 (3H, s)、3.80～4.00 (2H, m)、4.04 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.36 (1H, s)、7.15 (1H, s)、8.05 (2H, brs)、8.10 (1H, brs)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

【参考例Ⅲ－９】（４－（４－クロロブトキシ）－３－メトキシ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積１００ｍＬのガラス製フラスコに、純度９８質量％の４－ヒドロキシ－３－メトキシ安息香酸メチル１０．２ｇ（５４．９ミリモル）、４－ブロモ－１－クロロブタン１２．５ｇ（７１．４ミリモル）、炭酸カリウム８．３ｇ（６０．４ミリモル）及びアセトニトリル３００ｍＬを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下（８０～８５℃）、攪拌しながら８時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤；ワコーゲルＣ－２００、展開溶媒；ｎ－ヘキサン）で精製し、無色液体として、純度９９％（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の４－（４－クロロブトキシ）－３－メトキシ安息香酸メチル１３．６ｇを得た（単離収率：９０．０％）。

４－（４－クロロブトキシ）－３－メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; １．９６～２．０７（４Ｈ，ｍ）、３．６１～３．６７（２Ｈ，ｍ）、３．８９（３Ｈ，ｓ）、３．９３（３Ｈ，ｓ）、４．１３（２Ｈ，ｔ， $J=6.0\text{ Hz}$ ）、６．８７（１Ｈ，ｄ， $J=6.0\text{ Hz}$ ）、７．５５（１Ｈ，ｓ）、７．６４（１Ｈ，ｄ， $J=7\text{ Hz}$ ）

【参考例Ⅲ－１０】（５－メトキシ－４－（４－クロロブトキシ）－２－ニトロ安息香酸メチルの合成）

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積５０ｍＬのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ－９で合成した純度９９％の４－（４－クロロブトキシ）－３－メトキシ安息香酸メチル１０．１ｇ（３６．７ミリモル）、亜硝酸ナトリウム０．２５ｇ（３．６７ミリモル）及び酢酸１２．５ｍＬを加え、攪拌しながら４０℃まで加熱した。次いで、６０質量％硝酸１１５．４ｇ（１４６．８ミリモル）をゆるやかに滴下し、同温度で５時間反応させた。反応終了後、水２０ｍＬを加えて２０℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水３０ｍＬ、ｎ－ヘブタン３０ｍＬの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度９９％（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の５－メトキシ－４－（４－

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

クロロプトキシ) - 2-ニトロ安息香酸メチル 10.9 gを得た (単離収率: 92.0%)。

5-メトキシ-4-(4-クロロプトキシ) - 2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 74~75°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)) ; 1.95~2.10 (4H, m)、3.61~3.66 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.13 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.87 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.26 (1H, s)、7.44 (1H, s)

[実施例III-10] (5-メトキシ-4-(4-クロロプトキシ) アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、参考例III-10にて合成した純度99%の5-メトキシ-4-(4-クロロプトキシ) - 2-ニトロ安息香酸メチル 2.02 g (6.29ミリモル) 及びメタノール 40 mLを加え、攪拌しながら40°Cまで加熱した。次いで、同温度で5質量%パラジウム/炭素 (49%含水量) 0.2 gを加えた後、常圧下で水素を50 mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の5-メトキシ-4-(4-クロロプトキシ) アントラニル酸メチル 1.81 gを得た (単離収率: 98.1%)。

5-メトキシ-4-(4-クロロプトキシ) アントラニル酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点; 85~86°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)) ; 1.92~2.90 (4H, m)、3.61~3.65 (2H, m)、3.76 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.03 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、5.47 (2H, brs)、6.13 (1H, s)、7.31 (1H, s)

[参考例III-11] (3-(3-クロロプロポキシ) - 4-メトキシ安息香酸メ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

チルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100mLのガラス製フラスコに、純度98質量%の3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル10.2g(54.9ミリモル)、3-ブロモ-1-クロロプロパン11.2g(71.4ミリモル)、炭酸カリウム8.3g(60.4ミリモル)及びアセトン30mLを加え、アルゴン雰囲気にて、還流下(80~85℃)、攪拌しながら8時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濃縮物にn-ヘプタンを加えて結晶を析出させた。結晶を濾過した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル13.7gを得た(単離収率:95.8%)。

3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 46~48℃

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 2.27~2.33 (2H, m)、3.64~3.75 (2H, m)、3.79 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.21 (2H, t, J=5.0Hz)、6.88 (1H, d, J=6.0Hz)、7.67 (1H, d, J=6.0Hz)、7.58 (1H, s)、7.70 (1H, d, J=6.0Hz)

[参考例III-12] (4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例III-11で合成した純度99%の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル10.1g(38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27g(3.87ミリモル)及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2g(154.8ミリモル)をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、n-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル11.3gを得た(単離収率:95.0%)。

4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 63~64°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)); 2.28~2.37 (2H, m)、3.64~3.75 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.99 (3H, s)、4.24 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、7.11 (1H, s)、7.45 (1H, s)

[実施例III-11] (4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例III-12にて合成した純度99%の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル2.02g(6.58ミリモル)及びメタノール40mLを加え、攪拌しながら40°Cまで加熱した。次いで、同温度で5質量%パラジウム/炭素(49%含水晶)0.2gを加えた後、常圧下で水素を50mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で2時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチル1.80gを得た(単離収率:98.1%)。

4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチルの物性値は、以下の通りであった。

融点; 92~93°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)); 2.19~2.27 (2H, m)、2.73~2.76 (2H, m)、3.80 (3H, s)、3.84 (3H, s)、4.09 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、5.59 (2H, brs)、6.13 (1H, s)、7.37 (1H, s)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

[参考例Ⅲ-13] (3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積300 mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-11と同様な方法で合成した純度99%の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル18.2 g (69.7ミリモル)、2モル/L水酸化ナトリウム水溶液69.7 mL及びメタノール69.7 mLを加え、アルゴン雰囲気下、40℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液を10℃まで冷却した後、2モル/L塩酸69.7 mLを加えて中和すると結晶が析出した。結晶を濾過した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸17.2 gを得た (単離収率: 95.8%)。

3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点; 152~153℃

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 2.14~2.23 (2H, m)、3.64~3.75 (2H, m)、3.79 (3H, s)、3.91 (3H, s)、4.12 (2H, t, J=5.0 Hz)、7.04 (1H, d, J=5.0 Hz)、7.45 (1H, s)、7.70 (1H, d, J=6.0 Hz)、12.5 (1H, brs)

[参考例Ⅲ-14] (4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50 mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-13にて合成した純度99%の3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシ安息香酸9.57 g (38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27 g (3.87ミリモル) 及び酢酸12.5 mLを加え、攪拌しながら40℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2 g (154.8ミリモル) をゆるやかに滴下し、同温度で5時間反応させた。反応終了後、水20 mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30 mLそしてn-ヘプタン30 mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸10.4gを得た(単離収率:92.0%)。

4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点; 162~163°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 1.98~2.25 (2H, m)、3.65~3.75 (2H, m)、3.89 (3H, s)、3.94 (3H, s)、4.24 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、7.33 (1H, s)、8.31 (1H, s)、13.5 (1H, brs)

[実施例III-12] (4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸の合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例III-14にて合成した純度99%の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロ安息香酸4.00g (13.5ミリモル)及びメタノール40mLを加え、攪拌しながら40°Cまで加熱した。次いで、同温度で5質量%パラジウム/炭素(49%含水品)0.4gを加えた後、常圧下で水素を50mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で4時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度98%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸3.52gを得た(単離収率:98.1%)。

4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸は、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点; 115~116°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 2.05~2.13 (2H, m)、3.50 (3H, s)、3.74~3.90 (4H, m)、4.35 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、6.30 (1H, s)、7.43 (1H, s)、8.30 (2H, brs)、8.32 (1H, brs)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

[参考例Ⅲ-15] (4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積300mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-1と同様な方法で合成した純度98%の4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル17.40g(69.7ミリモル)、2モル/L水酸化ナトリウム水溶液69.7mL及びメタノール69.7mLを加え、アルゴン雰囲気下、40℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液を10℃まで冷却した後、2モル/L塩酸69.7mLを加えて中和した。次いで、減圧下にてメタノールを留去させ、再び反応液を10℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸15.5gを得た(単離収率:95.2%)。

4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点; 205~206℃

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 3.84 (3H, s)、3.93~4.01 (2H, m)、4.31~4.33 (2H, m)、7.06 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.55 (1H, s)、12.73 (1H, brs)

[参考例Ⅲ-16] (5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)-2-ニトロ安息香酸の合成)

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積50mLのガラス製フラスコに、参考例Ⅲ-15で合成した純度99%の4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸9.0g(38.7ミリモル)、亜硝酸ナトリウム0.27g(3.87ミリモル)及び酢酸12.5mLを加え、攪拌しながら50℃まで加熱した。次いで、60質量%硝酸16.2g(154.8ミリモル)をゆるやかに滴下し、同温度で10時間反応させた。反応終了後、水20mLを加えて20℃まで冷却すると結晶が析出した。結晶を濾過後、水30mL、n-ヘプタン30mLの順で洗浄した後に減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度99%(高速液体クロ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

マトグラフィーによる面積百分率) の 5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)-2-ニトロ安息香酸 9.91 g を得た (単離収率: 92.0%)。

5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)-2-ニトロ安息香酸の物性値は、以下の通りであった。

融点; 172~173°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.91 (3H, s)、3.93~4.01 (2H, m)、4.41~4.47 (2H, m)、7.33 (1H, s)、7.61 (1H, s)、13.6 (1H, brs)。

[実施例III-13] (5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ) アントラニル酸の合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及びガス導入管を備えた内容積 50 mL のガラス製フラスコに、参考例III-16 にて合成した純度 99% の 5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)-2-ニトロ安息香酸 3.76 g (13.5 ミリモル)、メタノール 40 mL 及び 5 質量% パラジウム/炭素 (49% 含水量) 0.4 g を加えた後、攪拌しながら 40°C まで加熱した。次いで、常圧下で水素を 50 mL/分の速度で吹き込みながら、同温度で 4 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過した後に減圧下で濃縮すると結晶が析出した。得られた結晶を減圧下で乾燥させ、白色結晶として、純度 99% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ) アントラニル酸 3.27 g を得た (単離収率: 98.1%)。

5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ) アントラニル酸は、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点; 182~183°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.70 (3H, s)、3.93~3.97 (2H, m)、4.18~4.21 (2H, m)、6.31 (1H, s)、7.15 (1H, s)、8.31 (2H, brs)、8.35 (1H, brs)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

【実施例Ⅳ－１】（６－メトキシ－７－（３－クロロプロポキシ）キナゾリン－４－オンの合成）

攪拌装置、温度計及び圧力ゲージを備えた内容積１０００ｍＬのステンレス製耐圧容器に、５－メトキシ－４－（３－クロロプロポキシ）アントラニル酸メチル１６１．５ｇ（０．５９モル）、オルトギ酸メチル１５６．５ｇ（１．４８モル）、酢酸アンモニウム１１３．７ｇ（１．４８モル）及びメタノール３００ｍＬを加えて締め込み、９０～９５℃で８時間反応させた。その際の圧力は０．１～０．３ｍｐａ（ゲージ圧）であった。反応終了後、水６００ｍＬを加え、０～１０℃で１時間攪拌させると結晶が析出したので濾過した。得られた結晶を水６００ｍＬで洗浄後、減圧下６０℃で乾燥させ、白色結晶として６－メトキシ－７－（３－クロロプロポキシ）キナゾリン－４－オン１５２．８ｇを得た（単離収率：９４％）。

なお、６－メトキシ－７－（３－クロロプロポキシ）キナゾリン－４－オンは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点；２５９℃

CI-MS (m/e) ; 269 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 2.19~2.28 (2H, m)、3.80 (2H, t, J=6.6 Hz)、3.88 (3H, s)、4.24 (2H, t, J=6.0 Hz)、7.16 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.99 (1H, s)、11.0 (1H, brs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 31.4、41.8、55.7、65.2、105.1、108.7、115.7、143.8、144.7、148.5、153.4、160.0

元素分析；炭素５３．４１％、水素４．９０％、窒素１０．０５％

（理論値 (C₁₂H₁₃ClN₂O₃) ; 炭素５３．６４％、水素４．８８％、窒素１０．４３％)

【実施例Ⅳ－２】（７－メトキシ－６－（３－クロロプロポキシ）キナゾリン－４－オンの合成）

攪拌装置及び温度計を備えた内容積１０ｍＬのステンレス製耐圧容器に、４－

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸メチル 1.0 g (3.7 ミリモル)、オルトギ酸メチル 0.93 g (8.8 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.67 g (8.8 ミリモル) 及びメタノール 5 mL を加えて締め込み、90~95℃で8時間反応させた。反応終了後、水 50 mL を加え、25℃で1時間攪拌させると結晶が析出したので濾過した。得られた結晶を減圧下 60℃で乾燥させ、白色結晶として7-メトキシ-6-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン 0.89 g を得た (単離収率: 91%)。

なお、7-メトキシ-6-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オンは以下の物性値で示される新規な化合物である。

CI-MS (m/e); 269 ($M+1$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)); 2.19~2.72 (2H, m)、3.80 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.91 (3H, s)、4.19 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、7.15 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.99 (1H, s)、11.0 (1H, brs)

【実施例IV-3】 (6-メトキシ-7-(2-クロロエトキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積 10 mL のステンレス製耐圧容器に、5-メトキシ-4-(2-クロロエトキシ)アントラニル酸メチル 1.0 g (3.9 ミリモル)、オルトギ酸メチル 1.02 g (9.6 ミリモル)、酢酸アンモニウム 0.74 g (9.6 ミリモル) 及びメタノール 5 mL を加えて締め込み、90~95℃で8時間反応させた。反応終了後、水 50 mL を加え、25℃で1時間攪拌させると結晶が析出したので濾過した。得られた結晶を減圧下 60℃で乾燥させ、灰色結晶として6-メトキシ-7-(2-クロロエトキシ)キナゾリン-4-オン 0.87 g を得た (単離収率: 89%)。

なお、6-メトキシ-7-(2-クロロエトキシ)キナゾリン-4-オンは以下の物性値で示される新規な化合物である。

CI-MS (m/e); 255 ($M+1$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)); 3.89 (3H, s)、4.01 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)、4.41 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)、

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

7. 16 (1H, s)、7. 47 (1H, s)、7. 99 (1H, s)、11. 0 (1H, brs)

[実施例IV-4] (6-メトキシ-7-(4-クロロブトキシ) キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積10mLのステンレス製耐圧容器に、5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ) アントラニル酸メチル1.1g (3.5ミリモル)、オルトギ酸メチル0.92g (8.8ミリモル)、酢酸アンモニウム0.67g (8.8ミリモル) 及びメタノール5mLを加えて締め込み、90~95℃で8時間反応させた。反応終了後、水50mLを加え、25℃で1時間攪拌させると結晶が析出したので濾過した。得られた結晶を減圧下60℃で乾燥させ、灰色結晶として6-メトキシ-7-(4-クロロブトキシ) キナゾリン-4-オン0.94gを得た (単離収率: 96%)。

なお、6-メトキシ-7-(4-クロロブトキシ) キナゾリン-4-オンは以下の物性値で示される新規な化合物である。

CI-MS (m/e) ; 283 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.88~1.92 (4H, m)、3.72~3.76 (2H, m)、3.87 (3H, s)、4.13~4.15 (2H, m)、7.14 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.98 (1H, s)、12.1 (1H, brs)

[参考例V-1] (6-メトキシ-7-(3-クロロプロボキシ) キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置、温度計及び圧力ゲージを備えた内容積1000mLのステンレス製耐圧容器に、5-メトキシ-4-(3-クロロプロボキシ) アントラニル酸メチル161.5g (0.59モル)、オルトギ酸メチル156.5g (1.48モル)、酢酸アンモニウム113.7g (1.48モル) 及びメタノール300mLを加えて締め込み、90~95℃で8時間反応させた。その際の圧力は0.1~0.3mpa (ゲージ圧) であった。反応終了後、水600mLを加え、0~10℃で1時間攪拌させると結晶が析出したので濾過した。得られた結晶を水6

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

00 mLで洗浄後、減圧下60°Cで乾燥させ、白色結晶として6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン152.8 gを得た(単離収率:94%)。

なお、6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

融点; 259°C

CI-MS (m/e); 269 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)); 2.19~2.28 (2H, m)、3.80 (2H, t, J=6.6 Hz)、3.88 (3H, s)、4.24 (2H, t, J=6.0 Hz)、7.16 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.99 (1H, s)、11.0 (1H, brs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)); 31.4、41.8、55.7、65.2、105.1、108.7、115.7、143.8、144.7、148.5、153.4、160.0

元素分析; 炭素53.41%、水素4.90%、窒素10.05%

(理論値 (C₁₂H₁₃ClN₂O₃); 炭素53.64%、水素4.88%、窒素10.43%)

[実施例V-1] (6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン95.0 g (0.354 mol)、モルホリン154.2 g (1.77 mol) 及びsec-ブチルアルコール380 mLを加え、攪拌しながら105°Cで18時間反応させた。反応終了後、メタノール380 mLを加えて70°Cで30分間攪拌した後、次いで、反応液を室温まで冷却して室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過後、メタノール190 mLに加えて攪拌しながら洗浄後、再び濾過した後に減圧下60°Cで乾燥させて、白色結晶として純度98.81% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オン104 gを得

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

た（単離収率：92％）。

なお、6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

CI-MS (m/e) ; 320 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 2.08~2.13 (2H, m)、2.48 (4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$)、2.56 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.73 (4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$)、4.00 (3H, s)、4.24 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、7.18 (1H, s)、7.60 (1H, s)、8.02 (1H, s)、10.5 (1H, brs)

元素分析；炭素59.71%、水素6.62%、窒素13.10%

（理論値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$) ; 炭素60.17%、水素6.63%、窒素13.16%)

〔実施例V-2〕（6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オン塩酸塩の合成）

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積1000mLのガラス製容器に、実施例V-1と同様な方法で合成した6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オン90g（0.284モル）、12モル/L塩酸94mL（1.13モル）及びメタノール180mLを加え、攪拌しながら室温で1時間反応させた。反応終了後、反応液にアセトン360mLを加えて5℃まで冷却して1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、純度99.16%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オン塩酸塩の粗結晶113gを得た。更に、この粗結晶105gとメタノール700mLを混合して、60℃で1時間攪拌させた。攪拌終了後、室温まで冷却し、析出した結晶を濾過して減圧下で乾燥させ、純度99.74%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オン塩酸塩98gを得た。

〔実施例V-3〕（6-メトキシ-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-オンの合成）

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積25 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン2.0 g (7.4ミリモル)及びモルホリン6.45 g (74ミリモル)を加え、攪拌しながら105℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが2.17 g生成していた(反応収率:92%)。

[実施例V-4] (6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積10 mLのステンレス製耐圧容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン1.0 g (3.7ミリモル)及びモルホリン1.61 g (18.5ミリモル)及びメタノール4 mLを加え、攪拌しながら105℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが1.10 g生成していた(反応収率:93%)。

[実施例V-5] (6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積5 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン0.5 g (1.9ミリモル)及びモルホリン0.5 g (5.7ミリモル)及び4.0モル/L水酸化ナトリウム水溶液1.0 mL (4.0ミリモル)を加え、攪拌しながら50℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが0.57 g生成していた(反応収率:94%)。

[実施例V-6] (6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積100 mLのガラス製容器に、参考例V-

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン15.0g(55.8ミリモル)、ピペリジン13.85g(163ミリモル)及び4.0モル/L水酸化ナトリウム水溶液28.4mL(113.6ミリモル)を加え、攪拌しながら55℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、減圧下で未反応のピペリジンを留去し、次いで、6.0モル/L塩酸18.9mL(113.4ミリモル)を加えて0℃まで冷却した。析出した結晶を濾過し、減圧下60℃で乾燥させて、白色結晶として6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オン13.5gを得た(単離収率:76.3%)。

なお、6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

CI-MS (m/e) ; 318 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.45~1.47 (2H, m)、1.62 (4H, t, J=6.0Hz)、2.10~2.14 (2H, m)、2.42~2.48 (4H, m)、2.57 (2H, t, J=6.6Hz)、3.99 (3H, s)、4.21 (2H, t, J=6.3Hz)、7.10 (1H, s)、7.56 (1H, s)、7.98 (1H, s)、10.5 (1H, brs)

[実施例V-7] (6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積5mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様で合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン0.5g(1.9ミリモル)及びピペリジン0.81g(9.5ミリモル)及び4.0モル/L水酸化ナトリウム水溶液4.8mL(19ミリモル)を加え、攪拌しながら50℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが0.51g生成していた(反応収率:85%)。

[実施例V-8] (6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリ

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

ン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積5 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン1.0 g (3.7ミリモル) 及びピペリジン0.48 g (5.6ミリモル) 及び4.0モル/L水酸化ナトリウム水溶液4.8 mL (19ミリモル) を加え、攪拌しながら50℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが1.05 g生成していた(反応収率: 89%)。

[実施例V-9] (6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積5 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン1.0 g (3.7ミリモル) 及びピペリジン1.62 g (19ミリモル) 及びエタノール10 mLを加え、攪拌しながら80℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが1.02 g生成していた(反応収率: 87%)。

[実施例V-10] (6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積5 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン1.0 g (3.7ミリモル) 及びピペリジン1.62 g (19ミリモル) 及びsec-ブチルアルコール10 mLを加え、攪拌しながら105℃で5時間反応させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対検量線法)したところ、6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)キナゾリン-4-オンが1.06 g生成していた(反応収率: 90%)。

[実施例V-11] (6-メトキシ-7-(3-チオモルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン4.0 g (14.9ミリモル)、チオモルホリン5.0 g (48.5ミリモル)及びsec-ブチルアルコール16 mLを加え、攪拌しながら105℃で7.5時間反応させた。反応終了後、反応液にメタノール16 mLを加えて1時間還流した後に、室温まで冷却した。析出した結晶を濾過し、減圧下60℃で乾燥させ、白色結晶として、純度92% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率)の6-メトキシ-7-(3-チオモルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オン4.38 gを得た (単離収率: 81%)。

なお、6-メトキシ-7-(3-チオモルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オンは、以下の物性値で示される新規な化合物であった。

CI-MS (m/e) ; 336 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.87~1.96 (2H, m)、2.44~2.52 (2H, m)、2.59~2.66 (8H, m)、3.87 (3H, s)、4.14 (2H, t, J=6.3 Hz)、7.12 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.98 (1H, s)、12.0 (1H, brs)

[実施例V-12] (6-メトキシ-7-[3-(2-メチルピペリジノプロポキシ)]キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100 mLのガラス製容器に、参考例V-1の方法と同様にして合成した6-メトキシ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン19.6 g (73ミリモル)、2-メチルピペリジン36.17 g (365ミリモル)、1-メチル-2-ピロリジノン9.8 mL (101.6ミリモル)及びsec-ブチルアルコール79 mLを加え、攪拌しながら90~100℃で14時間反応させた。反応終了後、反応液にメタノール80 mLを加えて60~70℃で30分間攪拌し、次いで、反応液を0~10℃で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過後、アセトン60 mLで洗浄し、該結晶を1モル/L水酸化ナトリウム水溶液118 mLに溶解して47℃で3時間攪拌した。再度濾過し、濾液に、水36 mL、1-メチル-2-ピロリジノン60 mL、そして60モル/L塩酸18.7 mLの順で添加した後、0~10℃で

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

30分間攪拌した。析出した結晶を濾過し、該結晶を、アセトン118mLと水118mLとの混合液に加え、50～60℃で1時間、次いで20～30℃で30分間攪拌した。濾過後、生成物を減圧下で乾燥させて、白色固体として、純度98.7%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-メトキシ-7-[3-(2-メチルピペリジノプロボキシ)]キナゾリン-4-オン17.0gを得た（単離収率：69%）。

なお、6-メトキシ-7-[3-(2-メチルピペリジノプロボキシ)]キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

CI-MS (m/e) ; 332 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 0.97 (3H, d, J=6.0 Hz)、1.02～1.30 (2H, m)、1.36～1.59 (4H, m)、1.72～1.91 (2H, m)、2.04～2.13 (1H, m)、2.24～2.39 (2H, m)、2.75～2.84 (2H, m)、3.86 (3H, s)、4.13 (2H, t, J=6.3 Hz)、7.11 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.97 (1H, s)、12.0 (1H, brs)

【実施例V-13】（6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペリジノプロボキシ)]キナゾリン-4-オンの合成）

実施例V-12において、2-メチルピペリジンを4-メチルピペリジンに変えた以外は、実施例V-12と同様に実験を行なった。

その結果、白色固体として、純度99.5%（高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率）の6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペリジノプロボキシ)]キナゾリン-4-オン21.3gを得た（単離収率：87%）。

なお、6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペリジノプロボキシ)]キナゾリン-4-オンの物性値は以下の通りであった。

CI-MS (m/e) ; 332 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 0.88 (3H, d, J=6.0 Hz)、1.04～1.19 (2H, m)、1.27～1.34 (1H, m)、1.54～1.58 (2H, m)、1.81～1.95 (4H, m)、2.37～2.42 (2H, m)、2.80～2.84 (2H, m)、3.87 (3H,

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

s)、4.11~4.15 (2H, m)、7.10 (1H, s)、7.44 (1H, s)、7.97 (1H, s)、12.0 (1H, brs)

〔産業上の利用可能性〕

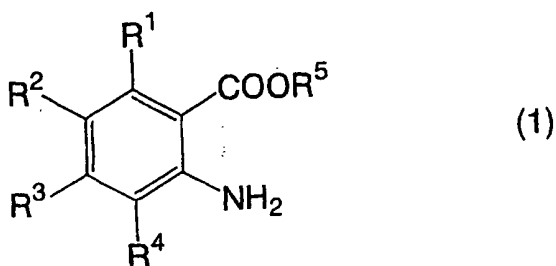
本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、アントラニル酸誘導体から医薬や農薬の合成中間体として有用なキナゾリン-4-オン誘導体を高収率で製造できる、工業的に好適な製法を提供することができる。また、本発明により医薬や農薬の合成中間体として有用な種々の化合物が工業的に有利な方法で製造できる。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

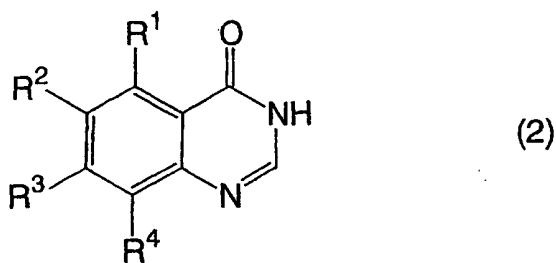
請 求 の 範 囲

1. 式 (1) :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ同一または異なっても良く、下記反応に関与しない基を示す。なお、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、互いに結合して環を形成していても良い。 R^5 は、水素原子または炭化水素基を示す。]

で示されるアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とをカルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることを特徴とする、式 (2) :



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記と同義である。]

で示されるキナゾリン-4-オン誘導体の製造方法。

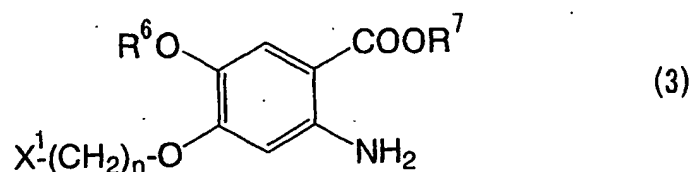
2. ギ酸誘導体がオルトギ酸エステルである請求の範囲1に記載の製造方法。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

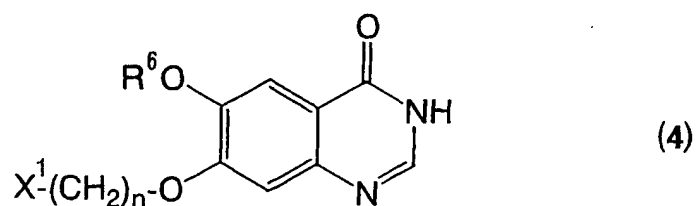
3. R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが独立に、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボニル基、アミノ基、またはカルボキシル基である〔但し、 R^1 はアミノ基であることはなく、 R^4 はカルボキシル基であることはない〕請求の範囲1に記載の製造方法。

4. 式(3)：



〔式中、 R^6 はアルキル基、 R^7 は水素原子または炭化水素基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。 n は、2～4の整数を示す。〕

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコシアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを、カルボン酸アンモニウム存在下にて反応させることを特徴とする、式(4)：



〔式中、 R^6 、 X^1 及び n は、上記と同義である。〕

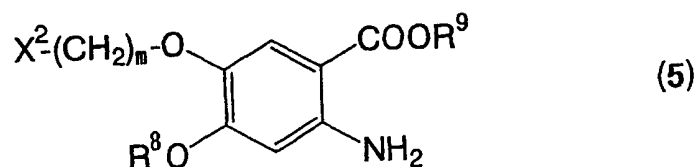
で示される請求の範囲1に従う6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンの製法。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

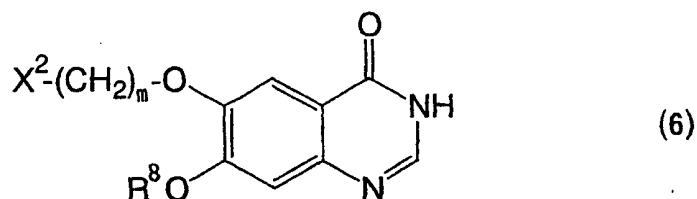
5. ギ酸誘導体がオルトギ酸エステルである請求の範囲4に記載の製法。

6. 式(5) :



[式中、R⁸はアルキル基、R⁹は水素原子または炭化水素基を示し、X²はハロゲン原子を示す。mは2～4の整数を示す。]

で示される4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコシアントラニル酸誘導体とギ酸誘導体とを、カルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることを特徴とする、式(6) :



[式中、R⁸、X²及びmは、上記と同義である。]

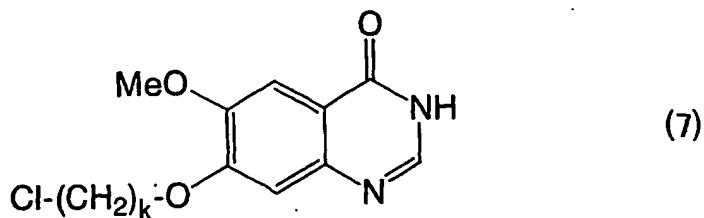
で示される請求の範囲1に従う7-アルコキシ-6-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンの製法。

7. ギ酸誘導体がオルトギ酸エステルである請求の範囲6に記載の製法。

WO 03/064399

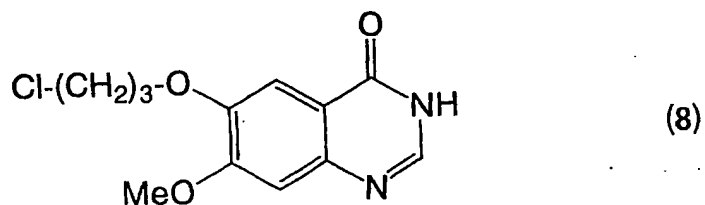
PCT/JP03/00805

8. 式 (7) :



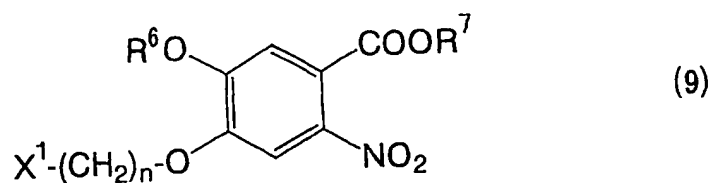
[式中、Meはメチル基を示し、kは2～4の整数を示す。]
 で示される6-メトキシ-7-(3-クロロアルコキシ)キナゾリン-4-オン。

9. 式 (8) :



[式中、Meはメチル基を示す。]
 で示される7-メトキシ-6-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-オン。

10. 式 (9) :

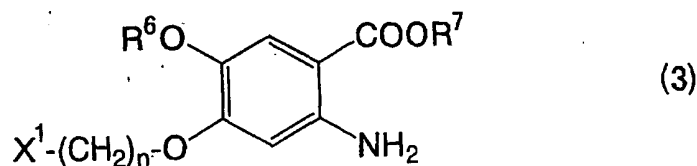


WO 03/064399

PCT/JP03/00805

[式中、 R^6 はアルキル基、 R^7 は水素原子または炭化水素基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。 n は、2～4の整数を示す。]

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を還元することを特徴とする、式(3)：



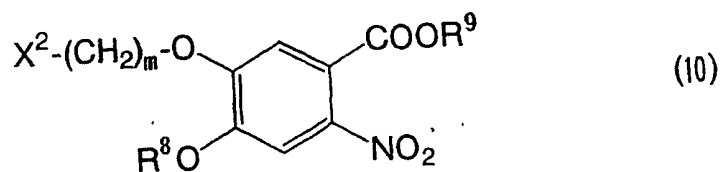
[式中、 R^6 、 R^7 、 X^1 及び n は、上記と同義である。]

で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコシアントラニル酸誘導体の製法。

11. 上記還元を、金属触媒の存在下、水素雰囲気またはギ酸存在下にて行なう請求の範囲10に記載の製法。

12. 金属触媒が、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものである請求の範囲11に記載の製法。

13. 式(10)：

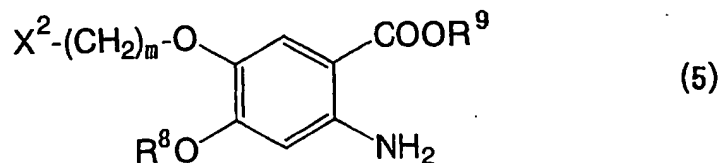


[式中、 R^8 はアルキル基、 R^9 は水素原子または炭化水素基を示し、 X^2 はハロゲン原子を示す。 m は2～4の整数を示す。]

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

で示される 4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体を還元することを特徴とする、式 (5) :



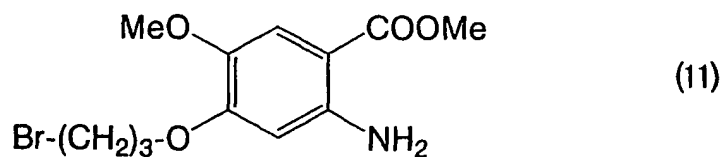
[式中、 R^8 、 R^9 、 X^2 及び m は前記と同義である。]

で示される 4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコシアントラニル酸誘導体の製法。

14. 上記還元を、金属触媒の存在下、水素雰囲気またはギ酸存在下にて行なう請求の範囲 13 に記載の製法。

15. 金属触媒が、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものである請求の範囲 14 に記載の製法。

16. 式 (11) :



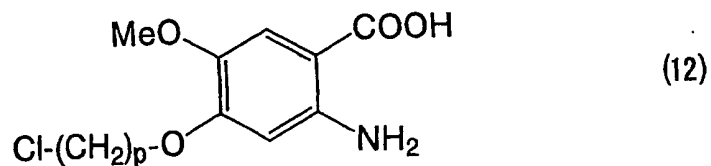
[式中、Me はメチル基を示す。]

で示される 5-メトキシ-4-(3-ブロモプロポキシ)アントラニル酸メチル。

WO 03/064399

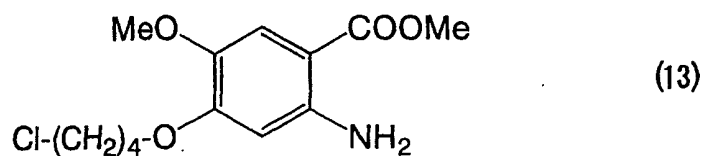
PCT/JP03/00805

17. 式(12) :



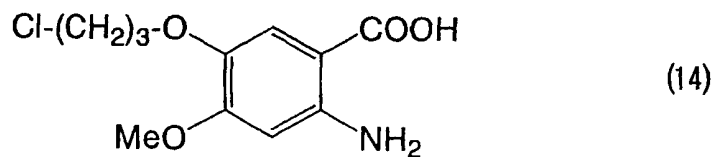
[式中、Meはメチル基を示し、pは、2または3である。]
で示される5-メトキシ-4-クロロアルコキシアントラニル酸。

18. 式(13) :



[式中、Meはメチル基を示す。]
で示される5-メトキシ-4-(4-クロロブトキシ)アントラニル酸メチル。

19. 式(14) :

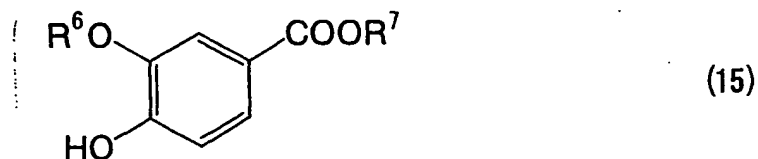


[式中、Meはメチル基を示す。]
で示される4-メトキシ-5-(3-クロロプロポキシ)アントラニル酸。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

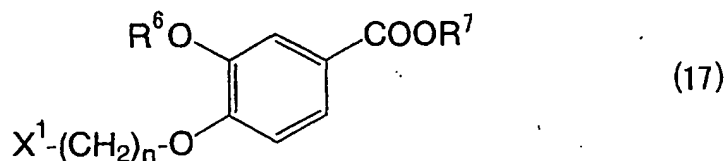
20. 式 (15) :



[式中、 R^6 はアルキル基を、そして R^7 は水素原子または炭化水素基を示す。]
 で示される3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体と、式 (16) :



[式中、 X^3 及び X^4 はハロゲン原子を示し、 n は2~4の整数を示す。]
 で示されるジハロゲノアルカンとを、塩基の存在下、有機溶媒中で反応させて、
 式 (17) :

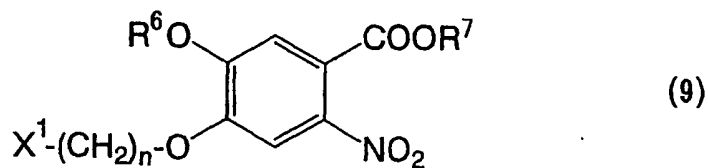


[式中、 R^6 、 R^7 及び n は、前記と同義であり、 X^1 は、 X^3 または X^4 のいずれか一方に対応するハロゲン原子である。]
 で示される3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体とする第一
 工程、そして

上記3-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ安息香酸誘導体に、アルカリ金
 属亜硝酸塩の存在下、硝酸を反応させてニトロ化させる第二工程、
 を含んでなることを特徴とする、式 (9) :

WO 03/064399

PCT/JP03/00805



[式中、 R^6 、 R^7 、 X^1 、及び n は、前記と同義である。]

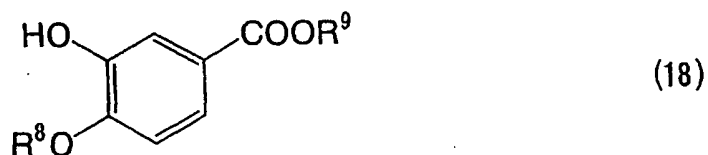
で示される5-アルコキシ-4-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体の製法。

21. 第一工程の有機溶媒がニトリル類、ケトン類、またはそれらの混合溶媒である請求の範囲20に記載の製法。

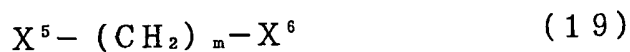
22. 第一工程における塩基の使用量が、3-アルコキシ-4-ヒドロキシ安息香酸誘導体1モルに対して1.1～2.5モルである請求の範囲20に記載の製法。

23. 第二工程の反応をカルボン酸中で行う請求の範囲20に記載の製法。

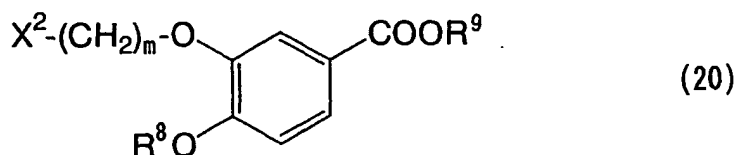
24. 式(18)：



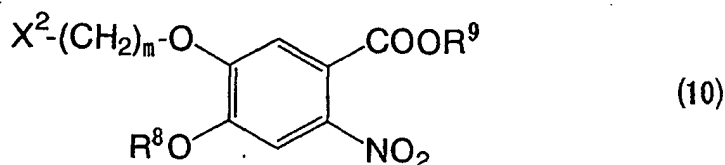
[式中、 R^8 はアルキル基を示し、 R^9 は水素原子または炭化水素基を示す。]
で示される4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体と、式(19)：



で示されるジハロゲノアルカン、塩基の存在下、有機溶媒中で反応させて、式(20)：



上記 4-アルコキシ-3-ハロゲンアルコキシ安息香酸誘導体に、アルカリ金属亜硝酸塩の存在下にて硝酸を反応させてニトロ化させる第二工程、を含んでなることを特徴とする、式 (10) :



で示される 4-アルコキシ-5-ハロゲノアルコキシ-2-ニトロ安息香酸誘導体の製法。

25. 第一工程の有機溶媒がニトリル類、ケトン類、またはそれらの混合溶媒である請求の範囲24に記載の製法。

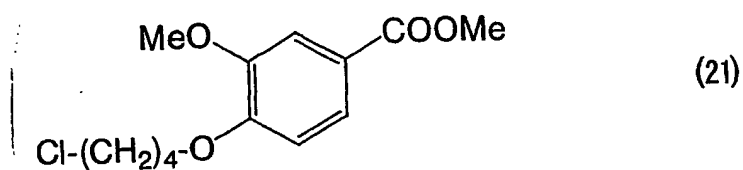
26. 第一工程における塩基の使用量が、4-アルコキシ-3-ヒドロキシ安息香酸誘導体1モルに対して1.1~2.5モルである請求の範囲24に記載の製法。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

27. 第二工程の反応をカルボン酸中で行う請求の範囲24に記載の製法。

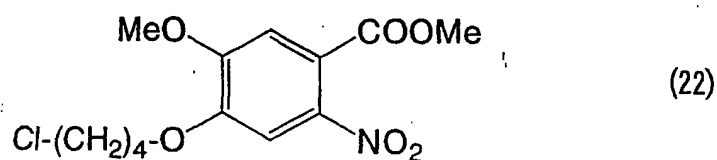
28. 式(21) :



[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシ安息香酸メチル。

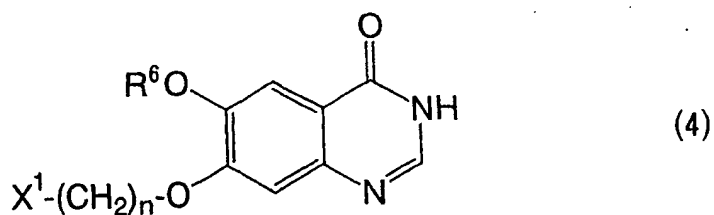
29. 式(22) :



[式中、Meはメチル基を示す。]

で示される4-(4-クロロブトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル。

30. 式(4) :



WO 03/064399

PCT/JP03/00805

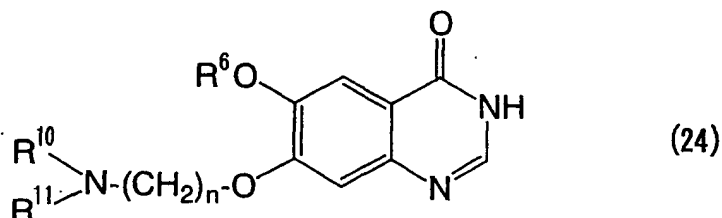
[式中、 R^6 はアルキル基を示し、 X^1 はハロゲン原子を示す。 n は2～4の整数を示す。]

で示される6-アルコキシ-7-ハロゲノアルコシキナゾリン-4-オンと式(23)：



[式中、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子、またはヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を示す。なお、 R^{10} 及び R^{11} は、互いに結合して炭化水素環もしくは複素環を形成していてもよい。]

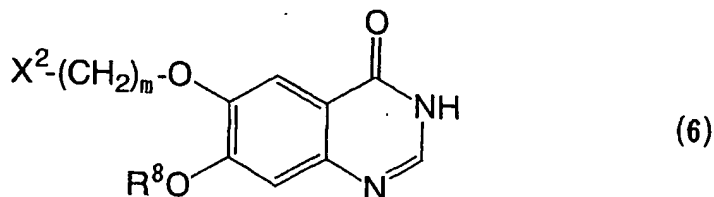
で示されるアミン化合物を反応させることを特徴とする、式(24)：



[式中、 R^6 、 R^{10} 及び R^{11} は、前記と同義である。]

で示される6-アルコキシ-7-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体の製法。

31. 式(6)：



[式中、 R^8 はアルキル基を示し、 X^2 はハロゲン原子を示す。 m は2～4の整数を示す。]

WO 03/064399

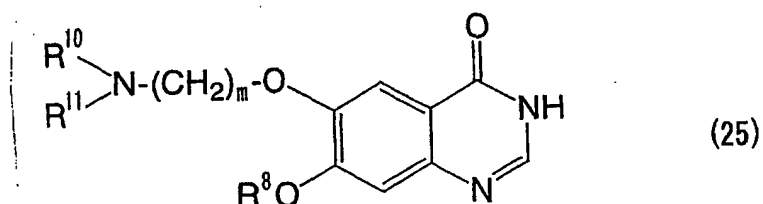
PCT/JP03/00805

で示される 7-アルコキシ-6-ハロゲンアルコシキナゾリン-4-オンと式 (23) :



[式中、 R^{10} 及び R^{11} は、水素原子、またはヘテロ原子を含んでもよい炭化水素基を示す。なお、 R^{10} 及び R^{11} は、互いに結合して炭化水素環もしくは複素環を形成していてもよい。]

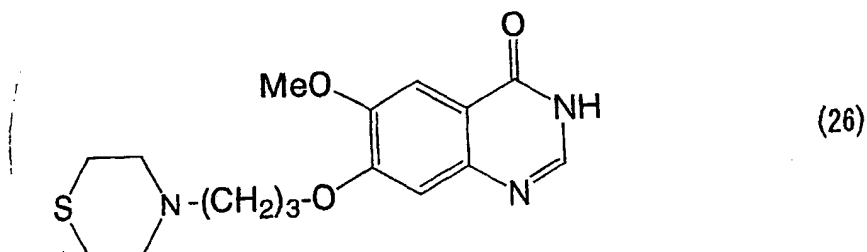
で示されるアミン化合物を反応させることを特徴とする、式 (25) :



[式中、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及び m は、前記と同義である。]

で示される 7-アルコキシ-6-アミノアルコシキナゾリン-4-オン誘導体の製法。

32. 式 (26) :



[式中、Me はメチル基を示す。]

で示される 6-メトキシ-7-(3-チオモルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-オン。

WO 03/064399

PCT/JP03/00805

33. R^1 、 R^3 及び R^4 が水素原子であり、そして R^2 がヨウ素原子である請求の範囲1に記載の製法。

34. R^1 及び R^4 が水素原子であり、そして R^2 及び R^3 が2-メトキシエトキシ基である請求の範囲1に記載の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/88, C07C201/08, 205/60, 227/04, 229/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/88, C07C201/08, 205/60, 227/04, 229/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | Kamal, Ahmed; Laxman, N.; Ramesh, G.; Neelima, K.; Kondapi, Anand K., Synthesis of novel non-cross-linking pyrrolobenzodiazepines with remarkable DNA binding affinity and potent antitumour activity, Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2001), (5), 437 to 438 | 20-23 |
| X | JP 2001-519788 A (American Cyanamid Co.), 23 October, 2001 (23.10.01), & EP 973746 A | 10-12, 20-23 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 February, 2003 (20.02.03)

Date of mailing of the international search report
04 March, 2003 (04.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00805

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | Boschelli, Diane H.; Ye, Fei; Wang, Yanong D.; Dutia, Minu; Johnson, Steve L.; Wu, Biqi; Miller, Karen; Powell, Dennis W.; Yaczko, Deanna; Young, Mairead; Tischler, Mark; Arndt, Kim; Discafani, Carolyn; Etienne, Carlo; Gibbons, Jay; Grod, Janet; Lucas, Judy; Weber, Jennifer M.; Boschelli, Frank Optimization of 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as Potent Inhibitors of Src Kinase Activity, Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3965-3977 | 13-15, 24-27 |
| X | JP 9-508126 A (Warner-Lambert Co.), 19 August, 1997 (19.08.97), & WO 95/19970 A | 1-34 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00805

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-7
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Among claims 1-9, 33, and 34, claims 10-12 and 16-18, claims 13-15 and 19, claims 20-23, 28, and 29, claims 24-27, claims 30 and 32, and claim 31, there is no technical relationship involving one or more identical or corresponding special technical features. It cannot hence be said that they are so linked as to form a single general inventive concept.

Therefore, this international application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00805

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The term "derivative" used in claims 1-7 is unclear as to what structure is implied even when the statements in the description are investigated. It hence makes the scope of the production process of the invention unclear.

Consequently, claims 1-7 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

| | | | |
|---|---|--|--|
| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/JPO3/00805 | |
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D239/88, C07C201/08, 205/60, 227/04, 229/56 | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D239/88, C07C201/08, 205/60, 227/04, 229/56 | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | | |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN) | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 | |
| X | Kamal, Ahmed; Laxman, N.; Ramesh, G.; Neelima, K.; Kondapi, Anand K., Synthesis of novel non-cross-linking pyrrolobenzodiazepines with remarkable DNA binding affinity and potent antitumour activity, Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2001), (5), 437-438 | 20-23 | |
| X | JP 2001-519788 A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー) 2001.10.23 & EP 973746 A | 10-12, 20-23 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | |
| 国際調査を完了した日 20.02.03 | | 国際調査報告の発送日 04.03.03 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 | |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/00805

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Boschelli, Diane H.; Ye, Fei; Wang, Yanong D.; Dutia, Minu; Johnson, Steve L.; Wu, Biqu; Miller, Karen; Powell, Dennis W.; Yaczko, Deanna; Young, Mairead; Tischler, Mark; Arndt, Kim; Discafani, Carolyn; Etienne, Carlo; Gibbons, Jay; Grod, Janet; Lucas, Judy; Weber, Jennifer M.; Boschelli, Frank Optimization of 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as Potent Inhibitors of Src Kinase Activity, Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3965-3977 | 13-15, 24-27 |
| X | JP 9-508126 A (ワーナー・ランバート・コンパニー) 1997.08.19 & WO 95/19970 A | 1-34 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/00805

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

2. ☒ 請求の範囲 1-7 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-9, 33, 34の発明、請求の範囲10-12, 16-18の発明、請求の範囲13-15, 19の発明、請求の範囲20-23, 28, 29の発明、請求の範囲24-27の発明、請求の範囲30, 32の発明、及び、請求の範囲31の発明の間には、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるとはいえず、これらが単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。したがって、この国際出願は、発明の単一性の要件を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/00805

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-7 に記載された「誘導体」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明製法の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 1-7 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)